Aus der Chirurgischen Universitäts-Klinik zu Bonn
Direktor: Prof. Dr. Freiherr von Redwitz

Das Mammacarcinom-Material

der Chirurgischen Universitäts-Klinik Bonn und seine Behandlungsergebnisse 1928–1935

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des Doktorgrades
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich Wilhelms-Universität
zu Bonn

Vorgelegt am 23. Februar 1939

von:
FRIEDRICH BLITTERSDORF
Arzt aus Siegburg (Rhld.)

1939

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Bonn.

Referent: Prof. Dr. Freiherr von Redwitz.
Korreferent: Prof. Dr. Ceelen.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

MEINEN ELTERN!

Gliederung

I.

Seite

Einleitung 5
Ätiologie, Prognose, Histologie 7
Therapie 15
Operation 15
Alleinige Bestrahlung 18
Nachbestrahlung 19
Übersicht über die Literatur 24
Vorbestrahlung 29
Über Erfolgsstatistiken und ihre Auswertung 32

II.

Material der Chirurgischen Klinik 40
Eigentümlichkeiten der Anamnese und des Befundes 41
Einteilung nach Stadium und Behandlungsmethoden 53
Behandlungsergebnisse 58
Absolute Leistungsziffer 58
Relative Leistungsziffern 59
10-Jahresresultat 67
Recidive und Metastasen 69/70
Auswärts Radikaloperierte und in der Klinik Nachbestrahlte . . . 71
Sarkome 73
Gesamtübersicht 74
Zusammenfassung 76
Literaturangabe

Im Jahre 1930 haben Himmelmann und Lehmann über die Ergebnisse der Brustkrebsbehandlung an der Bonner Chirurgischen Klinik berichtet. Veranlassung für die damaligen Untersuchungen des Bonner Materials waren die widersprechenden Ergebnisse, die über die Wirkung der prophylaktischen Nachbestrahlung des Mammacarcinoms mitgeteilt wurden. Die Verhältnisse lagen damals so, daß das operative Verfahren zu einem Abschluß gelangt war mit allerdings nicht ganz befriedigendem Erfolg, den die theoretisch gut fundierte Strahlentherapie erhöhen sollte. In vielen Kliniken war schon 10 und mehr Jahre hindurch diese Kombination in steigendem Maße verwandt worden, und es war der Zeitpunkt gegeben, ihren Wert zu prüfen. Aber nachdem schon zu Beginn der zwanziger Jahre einigen kritisch eingestellten Chirurgen Zweifel an ihrer Wirksamkeit gekommen waren, mußte 1926 auf dem Deutschen Röntgenkongreß im allgemeinen zugegeben werden, daß die bis dahin geübten Formen der prophylaktischen Nachbestrahlung des Mammacarcinoms nicht das gehalten hatten, was man sich von ihnen erhofft hatte. Auch Himmelmann und Lehmann bestätigten das, mußten sogar darüberhinausgehen und sich der kleineren Gruppe von Autoren anschließen, die eine Verschlechterung durch sie gefunden hatten.

Ihre Untersuchungen erschienen schon zu einer Zeit, als die theoretischen Anschauungen über die Wirkung der Röntgenstrahlen und die Methoden ihrer Anwendung sich grundlegend zu ändern begannen. Auch in der Bonner Klinik wird seit 1930 fraktioniert bestrahlt, sodaß diese Arbeit gleichsam einen Schlußstrich unter die frühere Form der Strahlen- und der Mammacarcinomtherapie überhaupt zieht.

In den letzten Jahren sind zahlreiche, auf diesen neuen Behandlungsgrundsätzen beruhende Berichte veröffentlicht, die eine Verbesserung der rein operativen Behandlung durch die prophylaktische Nachbestrahlung behaupten. Sie haben Herrn Prof. von Redwitz veranlaßt, das Material seiner Klinik aufs Neue durchsehen zu lassen und noch einmal zu diesem Problem Stellung zu nehmen. Hinzu kommt, daß bei der Bedeutung, die das Carcinom für die Arbeits-

fähigkeit gerade derjenigen Altersklassen besitzt, die durch ihre Kenntnisse und Erfahrungen vor allem die geistige Leistung eines Volkes darstellen, dem gewissenhaften Arzt die Pflicht obliegt, ständig zu überprüfen, ob und wieviel er mit seiner Behandlung nützt oder schadet. Dabei ist zu fordern, sich nicht durch subjektive „Eindrücke" oder zahlenmäßig unkontrollierte Schlußfolgerungen über den therapeutischen Erfolg zu täuschen. Es erscheint mir deshalb angebracht, die objektive Beurteilung der Krebsbekämpfung durch einige Tatsachen und Zahlen aus der Bevölkerungsstatistik zu erleichtern.

Zwei Dinge darf man als feststehend behaupten: Die Krebsgefährdung des einzelnen Individuums hat nicht zugenommen, zugenommen hat infolge der Altersumschichtung die absolute Krebssterblichkeit und damit die „biologische Krebsbedrohung" eines Gesamtvolkes (Schinz und Zuppinger, Haubold, Schmidt-Weyland). Das scheint aber nicht für das Mammacarcinom zuzutreffen; wenigstens haben Lynham[1]) für England, Schinz und Zuppinger für die Schweiz außer der absoluten auch eine prozentuale Zunahme feststellen müssen — im Gegensatz zum Uteruscarcinom. Ihre Zahlen für diese häufigen Lokalisationen bei der Frau sind aufschlußreich. Es starben von 100000 Gestorbenen an Krebs:

Jahresmittel	Unter 60 J.	60—75 J.	Über 75 J.	Zusammen
Uterus: 1896—05	118,1	113,0	173,3	25,7
1926—33[2])	62,2	80,9	140,8	21,2
Mamma: 1896—05	51,9	52,2	133,3	11,8
1926—33[2])	69,9	87,7	248,1	24,7

Es steht also eine Abnahme des Genitalcarcinoms der deutlichen Zunahme des Mammacarcinoms gegenüber. Die tiefere Ursache dafür wird sich schwer finden lassen. Verbesserung von Diagnostik und Therapie sind auszuschalten; vielleicht ist ein Ablauf des Carcinoms in großen Wellen — wie bei den Infektionskrankheiten — der Grund (Schinz und Zuppinger).

---

[1]) zit. nach Wintz. [2]) Auf 10 Jahre umgerechnet.

Jedenfalls steht in Deutschland das Mammacarcinom an zwölfter Stelle sämtlicher Organe, bei der Frau nach dem Magen-, Gebärmutter- und Leber-Gallenwegskrebs an vierter Stelle. Im Jahre 1934 starben in Deutschland 4914 Frauen an den Folgen ihres Mammacarcinoms, im Rheinland 568 Frauen, das sind 10% sämtlicher weiblichen Carcinomtodesfälle. In den letzten Jahren beruhte in Köln durchschnittlich jeder 12., in Bonn jeder 13. Krebstodesfall auf einem Mammacarcinom. Seine wachsende Bedeutung beweist auch die Zunahme der Behandlungszahl in unserer Klinik; während in den 20 Jahren von 1908 bis 1928 jährlich etwa 15 Fälle beobachtet wurden, ist es von 1928 bis 1935 die dreifache Zahl gewesen.

Mit etwa 80% sämtlicher Tumoren ist das Mammacarcinom die bei weitem häufigste Geschwulst der Brustdrüse. Bezüglich seiner Aetiologie scheinen sich in den letzten Jahren klarere Ansichten zu bilden. Dem einmaligen Trauma muß — mit Ausnahme besonders gearteter Fälle — eine ursächliche Wirkung aberkannt werden (Weißwange, Praß, Wintz u. a.). Bei einer Anerkennung ist erste Voraussetzung, daß es ein proliferierendes und kein nekrotisierendes Trauma gewesen ist (Rosenberger). Dagegen spielt das chronische Trauma vor allem in Form der Mastitis chronica cystica eine anerkannte Rolle bei der Entstehung des Mammacarcinoms (Ceelen, Semb, Askanazy). Im gleichen Sinne muß der Übergang eines gutartigen in einen malignen Tumor beurteilt werden. Allerdings zeigen die verschiedenen Geschwülste eine sehr unterschiedliche Neigung zur malignen Entartung. So wird das Cystadenom häufig als geradezu praecancerös aufgefaßt (von Redwitz, Ceelen, Frangenheim), während das Fibroadenom seltener bösartig wird. Nach Askanazy „düngen" die gutartigen Geschwülste den Boden für ein späteres Carcinom und schaffen krebsfähige Epithelien. Die akute Mastitis spielt keine Rolle, — Semb allerdings vertritt einen Sonderstandpunkt. Nach neueren Untersuchungen weisen Brustkrebskranke keine höhere Erblichkeit auf, als sie allgemein bei Krebskranken beobachtet wird (Wintz, Meier). Rosenberger fand lediglich, daß bei erblich belasteten Frauen der Brustkrebs früher aufzutreten pflegt.

Enger sind die Beziehungen zwischen Mammacarcinom und generativer Tätigkeit. Die Laktation und Gravidität stellen keinen begünstigenden Faktor dar. Die Untersuchungen der letzten Jahre haben im Gegenteil ergeben, daß es bei Ledigen häufiger ist als bei Verheirateten (Peller, Ganz, Pikkarainen).

Für Italien beträgt das Verhältnis 1 : 2—3
Holland 1 : 2
England 1 : 1,5
Wien 1 : 1,8
zu Ungunsten der Ledigen.

Interessant sind die Schlußfolgerungen, zu denen Semb kommt; er teilt aetiologisch in drei Gruppen:

1. Die größte Gruppe umfaßt Frauen, die keine oder wenige Kinder geboren haben. Sie neigen zur Fibromatose mit folgender Krebsentwicklung; als Ursache wird ein konstitutioneller (hormonaler) Faktor vermutet.

2. Eine kleinere Gruppe umfaßt Frauen mit über dem Durchschnitt liegender Geburtenziffer. Hier spielt ein lokaler Irritationsfaktor in Form einer akuten Mastitis und ihrer Folgen eine Rolle. Ihr Durchschnittsalter liegt höher als das der ersten Gruppe. Weil die erste Gruppe größer ist, drückt sie dem Gesamtmaterial ihren Stempel auf. Zusammenfassend kann über diese Zusammenhänge gesagt werden, daß gerade die Inaktivität der Brustdrüse als ein aetiologisches Moment anzusehen ist (Wintz). Praß konnte nur einen Zusammenhang mit der Mastitis chron. cyst. feststellen; auch Billich fand keine stärkere Beteiligung der Ledigen, wie Steintahl ebenfalls einen Zusammenhang zwischen Mammacarcinom und Ehe ablehnt.

In gleicher Richtung geht die ursächliche Bedeutung des Erlöschens der Ovarialfunktion. Der Altersgipfel der Erkrankung fällt in die Zeit der Klimax und der Menopause, während vor der Pubertät — mit Ausnahme eines elfjährigen Knaben — noch nie ein Mammacarcinom beobachtet wurde (Dietrich und Frangenheim). Einen zweiten kleineren Gipfel, wie ihn z. B. auch das frühere Material der Bonner Klinik zeigt, führt Semb auf das spätere Auftreten bei seiner kleineren, zweiten Gruppe zurück.

Zusammenhänge zwischen Schilddrüse und Brustkrebs werden in der neueren Literatur kaum erwähnt.

Einflüsse der Rasse sind auch beobachtet worden; Peller fand für Wien das Verhältnis von Nichtjüdinnen zu Jüdinnen 1 : 1,4 etwa, Williams[1]) teilt für weiße Frauen ein doppelt so häufiges Auftreten wie bei Negerinnen mit. Dagegen ist es von sozialen Faktoren weitgehend unabhängig (Peller), es besteht kein Unterschied zwischen der ärmeren und der wohlhabenden Bevölkerung.

Das Mammacarcinom ist in seinem histologischen Aufbau und seinem makroskopischen Bild von erheblicher Verschiedenheit. Ein kurzer Überblick mag das veranschaulichen:

I. Mikroskopischer Aufbau.

A. Grundform nach der Eigentümlichkeit der Zellgruppierung.

1. Ca. solidum: Unbestimmte Zellagerung; Größe und Form der Zellen von der Umgebung abhängig und deshalb wechselnd.
2. Ca. planoepitheliale: der ziemlich seltene Plattenepithelkrebs, manchmal als Basalzellcarcinom (Krompecher).
3. Ca. adenomatosum: geschlossene Zellnester oder offene Drüsenbildung.
4. Ca. gelatinosum: häufig wird eine Form mit erst im Laufe der Zellentwicklung aufretender und eine zweite mit sofort einsetzender Schleimbildung unterschieden.

B. Verhältnis des Krebsgewebes zum Stützgerüst.

1. Ca. medullare: auffällig wenig Stroma, oft auffallend viele Mitosen und charakteristische Neigung zum Zerfall. Seine häufigste Form ist das Adeno- oder solide Carcinom.
2. Ca. simplex: häufigste Form des Brustkrebs und durch gleichmäßige Epithel- wie Bindegewebswucherung gekennzeichnet.
3. Ca. scirrhosum: der harte, zur Schrumpfung neigende Krebs mit Überwiegen des Stromas, seine Metastasen können zellreicher sein.

---

[1]) zit. nach Dietrich und Frangenheim.

II. Makroskopisches Bild.

A. Verhalten des Krebses zur Nachbarschaft.

a) Der knotenförmige Krebs: Sowohl Adeno- wie solides Carcinom, vor allem aber medulläre Krebse und das Ca. simplex treten unter dieser Form auf.

b) der zerfallende Krebs: Meist medulläre Formen, beim Zugrundeliegen eines Scirrhus erhält die Geschwürsbildung durch die narbige Einziehung ihr besonderes Gepräge.

c) Der diffus infiltrierende Krebs: vorwiegend den Gewebsspalten entlang wachsend; er kann in drei Sonderformen auftreten:

1. Lymphangitis carcinomatosa
2. Cancer en cuirasse und Erysipelas carcinomatosum
3. Intracanaliculär wachsendes Carcinom mit Ausbreitung in den Milchgängen

d) Intraepidermoidal wachsender Krebs (Paget).

Die Außerachtlassung dieses vielgestaltigen Bildes scheint nicht ohne Belang zu sein. Es war als erster Hansemann[1]), der die histologische Struktur des Carcinoms als Gradmesser seiner Bösartigkeit zu verwerten suchte. Die weiteren Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Histologie und Malignität des Mammacarcinoms lassen sich in drei Gruppen teilen:

Die englisch-amerikanische Schule im wesentlichen den Richtlinien der Arbeit von Greenough über dieses Thema folgend, die französische Schule, geführt von Delbet und die deutsche Schule. Die Meinungen sind wechselnd, die Ergebnisse wenig übereinstimmend, schon weil die Grundlagen und Voraussetzungen für die Untersuchungen oft zu verschieden gewesen sind. Haagensen hat 1933 das Problem noch einmal mit anerkennenswerter Gründlichkeit und Objektivität angefaßt. Seine Arbeit erscheint so wertvoll, daß ich näher darauf eingehen möchte.

Er hat in den früheren Veröffentlichungen über diese Frage 15 Faktoren gefunden, deren mehr oder weniger

[1]) zit. nach Haagensen.

große Bedeutung für die histologische Prognose des Brustkrebses behauptet wurde. Davon findet er aber nur 6 Merkmale als bedeutungsvoll:

1. Verschiedenheit in Form und Größe der Zellkerne
2. Zahl der Mitosen
3. Papillar-Charakter
4. Comedo-Charakter
5. Adenoide Zellanordnung
6. Gelatinöse Degeneration,

während ihm z. B. Größe der Zellen oder Kerne, Hyperchromatismus, Fibrose, lymphozytäre Infiltration oder Bindegewebsreichtum ohne Bedeutung erscheinen. Auf Grund dieser Kennzeichen teilt er die Carcinome in drei Bösartigkeitsgrade ein.

Grad I umfaßt Tumoren mit Comedo- oder Papillarcharakter, ausgesprochener adenoider Zellanordnung oder gelatinöser Entartung, oder beim Fehlen eines dieser Merkmale, wenn die Verschiedenheit der Zellkerngröße und -form gering und nur wenig Mitosen vorhanden sind.

Grad III umfaßt die höchst bösartigen Tumoren mit nur drei Merkmalen, nämlich ohne jegliche adenoide Zellanordnung, markante Verschiedenheit von Größe und Form der Zellkerne und zahlreiche Mitosen. Schon zwei dieser Merkmale genügen, um die Einteilung in diese Gruppe zu rechtfertigen.

Grad II umfaßt alle Tumoren, auf die die Klassifikation I und III nicht paßt.

Der Verfasser hat nun seine 154 Fälle nach diesem Schema eingeteilt und findet tatsächlich deutliche Unterschiede im fünfjährigen Heilungsergebnis: Grad I—80 %, Grad II—38 %, Grad III—13 %; sämtliche Fälle 41 %. Wichtiger aber erscheint mir die endgültige Folgerung aus dieser Arbeit, daß die histologische Einteilung lediglich ein zusätzlicher prognostischer Führer ist, untergeordnet den klinischen Unterlagen wie Größe und Sitz des Tumors, Lymphdrüsenmetastasen usw. Er sagt, daß sie zwar eine Bereicherung unserer Kenntnis des Mammacarinoms seien, aber nur als „rohe Schätzung" betrachtet werden sollten, da das biologische Phänomen der Bösartigkeit sich nicht zu exakten Messungen in mathematischen Größen hergebe.

Nach Feist und Bauer hängt die Malignität vom Verhältnis des Stromas zum Epithel ab. Die Überlebensziffer ihres Materials war nicht so sehr durch die Zellreife zu erklären, als vielmehr durch Zellreichtum oder -armut, und zwar ergab der Scirrhus das ungünstigste Ergebnis. Anschütz und Siemens glauben keine sicheren Schlüsse aus der histologischen Struktur zu gewinnen, Weißwange (Holfelder) hält die Einteilung nach histologischen Merkmalen überhaupt nicht für die Prognose verwertbar, während Hintze daraus besonders für die Strahlenbehandlung gewisse Hinweise gewinnt. Noch entschiedener tritt Gunsett für sie ein, der von genaueren anatomischen Untersuchungen eine größere Sicherheit in der Prognose erwartet und für künftige Statistiken fordert, die histologischen Eigenschaften stärker in Rechnung zu stellen.

Die beherrschende Rolle für die Prognose spielt der klinische Befund. Hier ist das schwierigste Problem die Frage nach Frühsymptomen. Wenn man ehrlich sein will, muß man zugeben, es gibt kein verläßliches Frühsymptom. Harrington spricht von der „hoffnungslosen Ungleichheit" der Frühsymptome. Denn der Tumor, als sicherstes Zeichen einer Brusterkrankung, wird sehr oft nur zufällig bemerkt. Seine Bedeutung als Frühsymptom wird noch weiter dadurch herabgesetzt, daß beginnende Carcinome in der Brust verschieblich sein können wie eine gutartige Geschwulst (Dietrich und Frangenheim). Schmerzen sind leider im Anfangsstadium selten; viele Frauen haben überhaupt keine Schmerzen in der kranken Brust, in der Literatur werden bei etwa 6% Schmerzen im Frühstadium angegeben. Ein weniger zweifelhaftes, leider aber nur selten auftretendes Zeichen ist die Sekretion, besonders die blutige. Beruht auch die blutende Mamma nicht immer auf einem Carcinom, ist sie auf jeden Fall als praecancerös aufzufassen und durchweg mit der Radikaloperation anzugehen (Engendahl), sodaß man die blutige Sekretion als Frühestsymptom ansprechen kann. Sichere Anhaltspunkte der Malignität treten erst dann auf, wenn das Carcinom die Umgebung zu infiltrieren beginnt. Deshalb ist Fixation der Haut oder Unterlage über dem Tumor ein absolutes Symptom. Häufig kommt es dabei zur Ausbildung eines Krebsnabels oder der „Apfel-

sinenhaut". Hochstand und Eingezogensein der Mamille sind besonders bekannte Kennzeichen, die aber nicht so bestimmt für eine maligne Erkrankung sprechen. Es sollte aber nicht vorkommen, — wie ich es kürzlich beobachtete — daß eine über sechzigjährige Frau mit einer fünfmarkstückgroßen Einziehung im oberen äußeren Quadranten einige Wochen mit Umschlägen und Einreibungen behandelt wurde!

Über die Bedeutung der einfachen Diagnose hinaus gewinnt der Nachweis regionärer Drüsen außerordentliche prognostische Bedeutung. Sie können Früh- wie Spätsymptome sein. Nach Dietrich und Frangenheim wird ihr Auftreten durchschnittlich 12—18 Monate nach dem Erscheinen des Tumors in der Mamma beobachtet. Ebenso verdient das beiderseitige Auftreten diagnostische wie prognostische Beachtung. Nach der Literatur wird es in 2—8% der Fälle verzeichnet. (Ganz 3,2%, Meier 6,7%, Himmelmann und Lehmann 1,7%).

Die große prognostische Bedeutung der letztgenannten Symptome beruht vor allem darauf, daß sie das Hinauswachsen des Krebses über den Ort seiner Entstehung hinaus beweisen. Es ist das Verdienst Steinthals, dafür zuerst eine Formulierung gegeben zu haben. Seine Gruppeneinteilung ist der erste Versuch, klinischen Befund und Heilungsmöglichkeit in Beziehung zueinander zu setzen und in eine gedankliche und vergleichbare Fassung zu bringen.

Mit dem Nachweis von Drüsenmetastasen sinkt die Prognose ganz beträchtlich. Schon der Nachweis palpabler, histologisch noch krebsfreier Drüsen ist ein ungünstiges Anzeichen (Anschütz und Siemens). Die meisten Autoren halten die Feststellung indurierter Achseldrüsen für den wichtigsten prognostischen Faktor überhaupt (Jüngling, Wassink, Mathews, Jessop u. a.). Um eine weitere Stufe verschlechtert das Auftreten von Supraclaviculardrüsen die Prognose, weil ihre Durchsetzung nur sekundär über andere Lymphdrüsengruppen möglich ist. Das nächste anatomisch faßbare Stadium ist mit dem Überschreiten des regionären Ausbreitungsgebietes und dem Erscheinen von Fernmetastasen gegeben.

Verwachsensein mit Haut oder Unterlage und Beteiligung der regionären Drüsen sind die Hauptstützen der Prognose, denen gegenüber Größe, Dauer und Sitz des Tumors eine geringere Rolle spielen; nicht ganz ohne Bedeutung ist auch das Alter der Patienten (Thiemann), und zwar nimmt mit steigendem Alter die Malignität ab. Lee sah bei den jüngeren Jahrgängen einen ungünstigeren Verlauf als bei den älteren Frauen; er beobachtete nicht nur früheres Befallensein der Lymphdrüsen und der anderen Brust, sondern oft einen geradezu dramatischen, einer akuten Infektionskrankheit gleichenden Verlauf.

Jüngling gibt für die über Fünfzigjährigen eine doppelt so große dreijährige und sogar dreifache fünfjährige Heilungsziffer an. Auch Baatz, Elvermann, Chénu und Bocquentin bestätigen, daß die Lebenserwartung der älteren Frauen größer ist; Hintze zieht sogar daraus den Schluß, daß die Statistiken mit sehr unterschiedlichem Durchschnittsalter sich nicht miteinander vergleichen lassen! Dagegen fanden Rosenberger und Mathews keinen Zusammenhang zwischen Malignität und Alter, auch ein frühzeitiges Auftreten von Recidiven bei den jüngeren Patienten ließ sich bei ihren Fällen nicht nachweisen.

Der Sitz des Tumors im medialen Bereich der Mamma gilt infolge der schnellen Metastasierung in die mediastinalen Lymphknoten und in die andere Brust für ungünstiger (Himmelmann und Lehmann), ebenso wird die Heilungsaussicht geringer, wenn der Tumor groß ist oder sich die Anamnese über längere Zeit hin erstreckt. Eine besonders schlechte Prognose besitzt ein in der Gravidität oder Laktation auftretendes Mammacarcinom (Steinthal, Wachsmuth, de Backer). Sie pflegen von vornherein ein sehr rapides örtliches und regionäres Wachstum zu zeigen und früh zu Fernmetastasen zu neigen. Nach der Operation recidivieren sie meist in kurzer Zeit (Lee). Chénu und Bocquentin weisen noch auf die entzündlichen Erscheinungen wie Schmerzen oder peritumorales Ödem als ungünstige Vorzeichen hin.

Die Diagnose des ausgeprägten Krankheitsbildes ist nicht schwer, das Hauptaugenmerk ist aber auf die Frühdiagnose

zu richten. In zweifelhaften Fällen ist die Probeexcision das einzige Mittel, Klarheit zu schaffen, und es sollte stets davon Gebrauch gemacht werden (von Redwitz). Ihr gegenüber tritt das verschiedentlich herangezogene Röntgenbild vollkommen zurück. Zur Förderung der Frühdiagnose wäre nach dem Vorschlag Läwens regelmäßige Untersuchung der Frauen des gefährdeten Alters die wirksamste Maßnahme, wie sie ähnlich mit gutem Erfolg auch die Amerikanische Medizinische Gesellschaft eingerichtet hat (Harrington). Früherfassung in Verbindung mit der Frühoperation würden unserem therapeutischen Vorgehen den größten Gewinn bringen.

Denn trotz der oberflächlichen Lage und der relativ guten Zugängigkeit des Mammacarcinoms hat die Behandlung nicht das erreichen können, was theoretisch zu erwarten gewesen wäre. Seit die Röntgenstrahlen und das Radium mit in die Therapie einbezogen wurden, haben sich zahlreiche Behandlungsmöglichkeiten ausgebildet, deren hauptsächlichste ich im folgenden aufzähle:

A. Operation
   - I. Exstirpation des Tumors
   - II. Radikaloperation
   - III. Erweiterte Radikaloperation mit Entfernung der Supraclaviculardrüsen.

B. Bestrahlung
   - I. Röntgenstrahlen
   - II. Radium.

C. Kombinierte Behandlung
   - I. Operation und Nachbestrahlung
   - II. Vorbestrahlung und Operation
   - III. Vorbestrahlung, Operation und Nachbestrahlung.

D. Unterstützende Maßnahmen.

Die Exstirpation des Tumors allein ist in ihren Ergebnissen nicht nur so unbefriedigend, daß sie in gut geleiteten Krankenhäusern überhaupt nicht mehr durchgeführt wird, sondern darüber hinaus verschlechtert sie das Heilungs-

ergebnis für eine spätere Radikaloperation. Harrington übersieht mit 4038 bösartigen Brusterkrankungen der Mayo-Klinik zur Zeit das größte Material; er fand die kärglichsten Resultate gerade bei solchen Fällen, deren Radikaloperation eine teilweise Entfernung des Tumors vorausgegangen war. Bei der späteren Radikaloperation fanden sich bei 79% Lymphdrüsenmetastasen gegenüber 64% des übrigen Materials! Er weist aber gleichzeitig darauf hin, daß die wirklichen Ergebnisse noch viel schlechter sein müssen, weil mindestens die Hälfte der Frauen mit Exstirpation nie zu einer Radikaloperation erfaßt werden. Die Radikaloperation im Sinne Heidenhains oder Rotters ist die Methode der Wahl. Der Fortschritt, der dadurch erreicht wurde, geht aus der folgenden, der Monographie von Dietrich und Frangenheim entnommenen Tabelle hervor:

A. Einfache Entfernung des Tumors	Fälle	5752 = 34,2%	3 Jahre
B. Operation nach Heidenhain	„	1591 = 40,1%	„
C. Operation mit Entfernung beider Pectorales	„	5075 = 52,0%	„
D. Erweiterte Radikaloperation (Halsted etc.)	„	4365 = 45,0%	„

Diese Zahlen unterrichten gleichzeitig über die Wirkung der erweiterten Radikaloperation mit Ausräumung der Supraclaviculardrüsen nach Resektion des Schlüsselbeins. Diese Vergrößerung des Eingriffes wird durch den Erfolg keineswegs gerechtfertigt, sodaß man wieder davon abgekommen ist. Wichtiger ist die weite Hautexcision zur Vermeidung der Narbenrecidive (von Redwitz, Nahmmacher, Feist und Bauer). Parallellaufend mit der Verbesserung der Operationsmethode sank die Mortalität, die heute mit 1—4% angesetzt wird, gegenüber 17,3% der Jahre 1865—75 und 7% zwischen 1875—85.

Die topographische Ausdehnung bestimmt die Operationsindikation. Leider ist die Radikaloperation nicht mehr immer durchzuführen. Als Gegenindikation werden im allgemeinen angegeben: Fixation der Mamma am Thorax, ausgedehnte Hautmetastasen, Umwachsung des Gefäßnervenbündels, Infiltration der Supraclavicular- und Cervicaldrüsen, Fernmetastasen. Über die Frage der Operationsindikation beim Nachweis vergrößerter Supraclaviculardrüsen sind die Meinungen geteilt; manche betrachten sie jedenfalls nicht als absolute Gegenanzeige (von Redwitz,

Harrington, Meier). Außerdem beruht die Tastbarkeit dieser Drüsengruppen nicht immer auf Metastasen, wie auch ein Fall unseres eigenen Materials zeigt. Auf jeden Fall ist die Radikaloperation auch im frühesten Stadium zu fordern, da man bei der Operation nie — und erst recht nicht bei der klinischen Untersuchung — die Grenzen der Ausbreitung genau erkennen kann. Diesem Standpunkt stimmen auch die meisten führenden Radiologen zu (Béclère, Regaud, Holfelder, Hintze, Schinz u. a.).

Die Gefahr bei der Operation besteht darin, daß es infolge Eröffnung von Gefäßen und Lymphbahnen zu einer Aussaat von Tumorzellen kommen kann. Von vielen Chirurgen wird zu ihrer Vermeidung das elektrische Messer gelobt (Jüngling, Wintz, Ahumada und Caviglia), das außerdem noch die Blutung herabsetzt. Allerdings wird es bei vorbestrahlten Fällen von Fehr und Ganz abgelehnt, weil die Neigung zur Wundkomplikation vergrößert wird.

Die Zahl der Autoren, die die Radikaloperation zugunsten eines weniger ausgedehnten Eingriffes ausschlagen, um die Bekämpfung der regionären Metastasen den Röntgenstrahlen zu überlassen, ist relativ gering (Wintz, Bloodgood). Dennoch scheint es mir bedenklich, daß sich in letzter Zeit derartige Stimmen mehren (Borak, Schönbauer, Christie, Teschendorf). Jedenfalls wird kein gewissenhafter Chirurg diesem Vorschlag folgen und mit Recht haben 1931 Schmieden, Küttner und Borchard vor der Überschätzung der Strahlentherapie gewarnt und verlangt, daß nicht eher von bewährten Methoden abgegangen werden darf, bis eine neue Therapie sich als besser erwiesen hat. Das Ziel einer verantwortungsbewußten Bekämpfung des Brustkrebses ist die Frühoperation, deren gute Ergebnisse gesichert sind (von Redwitz). Die Verbesserung der Heilungserlebnisse fortgeschrittener Stadien muß sich auf der sachgemäßen Operation aufbauen. Harrington betont — wie in Deutschland auch König — daß der Erfolg der Operation im großen Ausmaß von der Gründlichkeit ihrer Durchführung abhängt.

Trotzdem — oder gerade deswegen müssen wir feststellen, der Dauererfolg der operativen Behandlung ist im allge-

meinen nicht ganz befriedigend, obwohl die Operationsmethode kaum zu verbessern ist und die konstanten Heilungsresultate der letzten Jahrzehnte beweisen, daß auch die operative Technik ihr Maximum erreicht hat. Nichts liegt deshalb näher, als sie mit der Wirkung der Röntgenstrahlen zu verbinden.

Aber nicht allein das Streben nach Verbesserung des Heilungserfolges ließ das Mammacarcinom viele Jahre lang im Vordergrund der Röntgentherapie stehen. Es war vor allem die günstige anatomische Lage, die Möglichkeit zu leichter Beobachtung des Strahleneinflusses auf den Tumor, die gefahrlose spätere Eliminierung der bestrahlten Brust zur mikroskopischen Untersuchung, die ihm diese Rolle zuteilte. Die ersten systematischen Versuche in dieser Richtung wurden vor nunmehr über 25 Jahren unternommen. Die alleinige Bestrahlung — also der Ersatz der Operation durch die Röntgenwirkung — folgte schon relativ früh. Wegen der schlechten operativen Erfolge ließ Krönig von 1912—16 seine Brustkrebskranken lediglich bestrahlen (Berger). Es waren zusammen 56 Fälle, von denen nach 5 Jahren nur noch 14,2% lebten, und zwar vom Stadium I (14 Fälle) 21,4%, Stadium II (30 Fälle) 16,6%, Stadium III 0%. Diese Ergebnisse lagen so sehr unter dem operativen Heilungseffekt, daß schon seit der Umfrage von Perthes die alleinige Bestrahlung operabler Brustkrebse abgelehnt wurde.

Gunsett hat 1934 in der Weltliteratur 229 Fälle mit 35,5% fünfjähriger Überlebensdauer finden können. Hierzu ist aber zu bemerken, daß dabei einmal eine Statistik von Wintz mit 53% über 5 Jahre Lebender verwandt ist, ein Resultat das nach der Meinung Gunsetts selbst in Deutschland mit Skepsis aufgenommen worden ist. Noch skeptischer muß man gegen die 82% von Pfahler in dieser Sammelstatistik sein. Denn es ist immer zu bedenken, daß bei den nichtoperierten Krebsen die histologische Diagnose fehlt! Im allgemeinen sind die Resultate der operablen, nur bestrahlten Fälle nicht recht vergleichbar, weil mit wenigen Ausnahmen die Operation wegen bestehender Gegenindikationen unterblieb, es sich in Wirklichkeit also nicht um „operable" Fälle handelt. Wintz hat an anderer Stelle[1]) in einer um-

[1]) Handbuch der Gynaekologie, IV Band.

fassenden Darstellung der Röntgentherapie des Mammacarcinoms die Ergebnisse zusammengestellt und kommt zu dem Schluß, daß besonders in den Gruppen Steinthal II und III das Ergebnis der rein operativen Behandlung von der alleinigen Bestrahlung erreicht wird. Damit befindet er sich aber im Gegensatz nicht nur zur Ansicht der Chirurgen, sondern auch der meisten Radiologen.

Der Einwand der mangelhaften Technik zur Zeit Krönigs ist meiner Meinung nach nicht ganz stichhaltig, denn auch bei den jetzigen Methoden der fraktionierten oder protrahiert-fraktionierten Bestrahlungen ist eine Heilung nicht zu erreichen (Hintze). Das primäre Ergebnis der Bestrahlung auf den Tumor pflegt häufig gut, vereinzelt sogar überraschend zu sein, wie man immer wieder bei den inoperablen Fällen sieht.

Das inoperable Mammacarcinom ist und wird auch stets die Domäne der alleinigen Bestrahlung bleiben. Zwar ist eine länger dauernde „Heilung" selten, aber mit keiner anderen Methode lassen sich solche palliativen Effekte erreichen. Sie hat den Nachteil, daß der Krankheitsherd nicht aus dem Körper entfernt wird, aber sie bewirkt in vielen Fällen, — nach Jüngling bei etwa zwei Drittel — eine Verkleinerung des Tumors, Verschwinden von Schmerzen oder Blutungen, oberflächliches Vernarben von Ulcerationen, für eine Zeit lang vielleicht Wiederherstellung der Arbeitsfähigkeit und Eintreten neuen Lebensmutes. Im Vordergrund der Leistung beim nichtoperierten Mammacarcinom steht jedenfalls die primäre Besserung, die aber nur ein kurzer Aufschub des unglücklichen Endes ist (Gunsett).

Kann auch die Frage der alleinigen Radiotherapie des operablen Brustkrebses als geklärt gelten, so ist über das Problem der Kombination mit der Operation noch keine endgültige Einigung erzielt worden. Es kam zu den ersten Widersprüchen, als Perthes 1921 keine Verbesserung durch die Nachbestrahlung fand, während Anschütz eine deutliche Erhöhung der 5-Jahre-Überlebenden durch sie feststellte. Mehrere Kliniken haben dann nicht mehr nachbestrahlt, und das Thema des Röntgenkongresses 1926 drückt in seiner Überschrift „Ist die prophylaktische Nachbestrahlung beim Mammacarcinom berechtigt?" die Enttäuschung

aus, die man über die kombinierte Therapie empfand. Daß sich die Hoffnungen auf die zusätzliche Heilwirkung der Röntgenstrahlen nicht erfüllten, war um so unverständlicher, als ihre theoretischen Grundlagen so einleuchtend und fest begründet erschienen.

Die Tatsache der Schädigung der normalen wie pathologischen Zelle durch die Röntgenstrahlen war durch vielfache Untersuchungen gesichert, ebenso die Möglichkeit, durch entsprechend hohe Dosen eine Carcinomzelle und sogar einen Zellverband zu vernichten. Die anscheinend klaren Befunde führten zu voreiligen Konsequenzen wie zur Annahme der Elektivität der Strahlenwirkung auf die Carcinomzelle und zur Bestimmung einer „Carcinomdosis" (Friedrich und Krönig) im Jahre 1916, die im Prinzip nichts anders darstellt als die mathematische Formulierung eines biologischen Effektes, also den gleichen Fehler beging, wie man ihn zu Beginn der bakteriologischen Aera machte. Die Umstände bei ihrer Festsetzung wie die bei der Veröffentlichung geforderte Durchführung der Brustkrebsbestrahlung führte in der Folgezeit zur Intensiv-Bestrahlung, zur „Methode der maximalen Dosis innerhalb des Minimums der Zeit", wie sie Béclère nennt. Ihr wurde 1921 das Urteil durch die Beobachtung von Perthes gesprochen, der durch Steigerung der Tiefendosis ein vermehrtes Auftreten von Recidiven im ersten Jahr nach der Operation konstatieren mußte. Bei einer Umfrage fand er die Chirurgen in drei Lager gespalten: Einige sahen eine Verbesserung durch die Nachbestrahlung, einige keinen Erfolg, andere hatten sogar wegen der Verschlechterung der Resultate die Nachbestrahlung überhaupt aufgegeben. Der damaligen Auffassung von der Wirkung der Röntgenstrahlen erschien vor allem die paradoxe Tatsache kaum erklärlich, daß die Kliniken mit geringeren Bestrahlungsdosen durchweg eine Verbesserung ihrer Ergebnisse aufwiesen. Um die gleiche Zeit gab Jüngling seine Versuche über die Strahlenwirkung auf den Samen von Vicia faba equina bekannt, die dem Umschwung der Anschauungen auch die theoretische Stütze gaben.

Die Wirkung der Röntgenstrahlen ist keine spezifische, sondern eine allgemein zellschädigende, wobei die Reak-

tionen über bekannte, degenerative Veränderungen ablaufen. Sie erstreckt sich nie auf einzelne Zellen oder Zellgruppen, sondern auf die Gesamtstruktur der am Gewebe beteiligten Zellen. Verschieden sind allerdings die Auffassungen über den primären Angriffspunkt. Opitz läßt die Frage der primären Schädigung des Zellkernes (Hertwig) oder des Protoplasmas (Schwarz) offen, glaubt aber den Beginn der Veränderungen im Bindegewebe zu bemerken und schreibt ihnen die größte Rolle für die Vernichtung des Carcinomkomplexes zu; Perthes sah dagegen schon zu einer Zeit an den Carcinomzellen selbst degenerative Anzeichen, als von Bindegewebsveränderungen noch keine Rede sein konnte. Auf jeden Fall steht im Vordergrund die örtliche Strahlenschädigung, auch als „bionegative" Wirkung bezeichnet, zu der als weiterer lokaler Faktor die „biopositive" oder Reizwirkung auf das umgebende gesunde Gewebe kommt. Der ideale Fall wäre demnach die Strahlendosis, die die Carcinomzelle ohne Schädigung des Geschwulstbettes vernichtet. Als Wesen und Ziel der Strahlentherapie kann eine weitgehende Schädigung der Krebszelle bei möglichster Erhaltung der örtlichen und allgemeinen Abwehrkräfte des Körpers definiert werden.

Beim Mammacarcinom ist allerdings wesentlicher die Reaktion der einzelnen histologischen Krebsformen. Während Friedrich und Krönig zwischen ihnen keine Unterschiede der Strahlenempfindlichkeit anerkannten, betont sie Perthes ausdrücklich und lehnt aus diesem Grunde den Begriff der Carcinomdosis ab. Er läßt höchstens eine „Carcinommindestdosis" (Jüngling) zu. Die Reaktion des Carcinoms auf eine Röntgenstrahlendosis ist wie die des gesunden Gewebes eine biologische Eigenschaft der betreffenden Zellart. Ob sie nun ihre Gründe in einem Wechsel zwischen Proliferation und Sekretion (Regaud) hat oder in dem verschiedenen strahlenbiologischen Verhältnis ihres Muttergewebes (Borak) oder sonstiger unbekannter Faktoren, spielt eine untergeordnete Rolle, viel wichtiger für die heute geübten Verfahren ist die Tatsache, daß sich eine ruhende und eine in voller Lebenstätigkeit befindliche Zelle den Röntgenstrahlen gegenüber ganz anders verhalten. Die zuerst an der Pferdebohne gefundenen und für die

Strahlentherapie nutzbar gemachten Ergebnisse — bestätigt am Ascarisei und anderen Objekten — sind kurz zusammengefaßt folgende:

Die vollaktive Zelle kumuliert die Röntgenstrahlen nur mit Verlust, d. h. sie macht einen Teil von ihnen unschädlich; eine Zelle im Zustand latenten Lebens, bei herabgesetztem oder ruhendem Stoffwechsel, speichert die gesamte Strahlenmenge, sodaß es gleichgültig ist, ob ich die tödliche Dosis auf einmal oder fraktioniert gebe. Dafür ist sie aber gegen die Röntgenstrahlen viel unempfindlicher und braucht die mehrfache Dosis zu ihrer Vernichtung. Diese Erkenntnis hat Ende der zwanziger Jahre die allgemeine Abkehr von der einzeitigen Intensivbestrahlung veranlaßt, von der augenblicklich wohl nur noch Wintz Erfolge sieht.

Die Beurteilung des Röntgenkongresses 1926, der sich die meisten kritisch eingestellten Carcinomtherapeuten anschlossen, läßt sich über diese Methode der Nachbestrahlung am besten in dem Satz Jünglings zusammenfassen, daß die prophylaktiche Nachbestrahlung beim Mammacarcinom noch lange nicht den Anspruch auf ein Postulat erheben könne und eine eindeutige Lösung dieser Frage noch nicht möglich sei. Heute scheint der länger übersehbare Zeitraum der fraktionierten Bestrahlungstechniken gewisse Hoffnungen zu erwecken, und mancher ist wieder zur Nachbestrahlung zurückgekehrt, der sie vor 10 Jahren abgelehnt hat. Allerdings möchte ich dringend davor warnen, wieder zu optimistisch zu sein. Zu oft sind die Erwartungen getäuscht worden. Meiner Meinung nach ist der Beobachtungszeitraum auch jetzt noch zu kurz, um tatsächlich Endgültiges zu sagen; darin unterstützt mich auch die Behauptung Portmanns, daß die mit der Radikaloperation vergleichbare Bestrahlung erst 1930 begonnen habe! Die guten Fortschritte, die in vielen Sparten der Röntgenkunde gemacht wurden, verleiten immer wieder dazu; z. B. mußte vor 3 Jahren Schwarz, als wieder der Vorschlag einer einmaligen Nachbestrahlung mit hohen Dosen auftauchte (Melchart), gerade auf diese noch nicht 10 Jahre zurückliegenden Arbeiten Jünglings hinweisen, die der jüngeren Röntgenologengeneration nicht mehr geläufig sind. Als Hauptfaktoren der fraktionierten Bestrahlung mit mittleren Dosen

sind die Schonung des Carcinombodens und die Ausnutzung des biologischen Effektes der Pause zwischen den einzelnen Bestrahlungen anzusehen.

Betrachten wir zunächst einmal die Aufgaben, die der Bestrahlung des Mammacarcinoms nach der Operation gestellt werden können:

1. Die Operation war radikal und es bestanden auch keine Fernmetastasen. Der Patient bleibt dauernd gesund.
2. Die Operation war radikal; es bestanden aber schon meist klinisch noch nicht nachweisbare Fernmetastasen, oder es ist bei der Operation zu einer Aussaat gekommen. Der Patient bleibt lokal geheilt, geht aber an den später auftretenden Fernmetastasen zugrunde.
3. Die Operation schien radikal; es blieben aber noch einzelne carcinomatöse Zellen im Operationsgebiet zurück. Die Operation war in Wirklichkeit nicht radikal, es tritt ein lokales Recidiv auf, vielleicht auch Fernmetastasen.
4. Die Operation war nicht mehr radikal durchführbar; der Patient stirbt am lokalen Recidiv mit oder ohne Fernmetastasen.
5. Die Operation war anscheinend nicht radikal; trotzdem bleibt der Patient dauernd geheilt. Die Operation war tatsächlich radikal oder wurde durch die nachfolgende Körperreaktion zu einer radikalen gemacht.

Die Fälle 1—3 sind durch ein einheitliches Frühresultat gekennzeichnet. Eine Bestrahlung des Operationsgebietes der beiden ersten Gruppen ist überflüssig, dagegen im Falle 3 besteht die Möglichkeit, durch eine Bestrahlung ein Recidiv zu verhüten oder hinauszuschieben. Praktisch lassen sich aber diese drei Fälle nicht auseinanderhalten, sodaß man sämtliche nach der Operation prophylaktisch bestrahlen müßte, sofern man an die Wirksamkeit der Strahlentherapie glaubt. Die vierte Möglichkeit macht weniger Schwierigkeiten, man sollte die Bestrahlung versuchen; ähnlich liegt es bei den Operationsergebnissen der fünften Gruppe, es bleibt dem Belieben des Operateurs überlassen, nachzubestrahlen oder nicht.

In der Praxis tauchen aber mehrere Probleme auf. Es hat sich nämlich gezeigt, daß die Recidive oder Meta-

stasen zu sehr verschiedenen Zeitpunkten auftreten. Man muß beim Frührecidiv mit vollaktiven, im Operationsgebiet zurückgebliebenen Krebszellen rechnen, deren Bekämpfung also dieselbe Dosis wie ein inoperables Carcinom erfordert. Wir sprechen in diesem Falle von einer „therapeutischen" Nachbestrahlung. Bei den Spätrecidiven aber müssen wir annehmen, daß sich die maligne Zelle nach der Operation zunächst in einem Zustand latenten Lebens befindet. Zu ihrer Abtötung ist die mehrfache Erythemdosis notwendig, die nicht auf einmal verabreicht werden kann. Die Unmöglichkeit, beide Fälle von vorneherein zu unterscheiden und der Zwang, Kompromisse schließen zu müssen, ist ein großer Unsicherheitsfaktor in der Röntgenprophylaxe und erklärt meiner Meinung nach viele Mißerfolge und widersprechende Veröffentlichungen. Man wird also die Dosis der ersten Serie so wählen, daß sie vollvirulente Carcinomzellen unschädlich macht oder man nimmt überhaupt Abstand von dieser prophylaktischen Bestrahlung und bestrahlt erst, wenn ein Recidiv auftritt. Welche dieser Methoden den Vorzug verdient, läßt sich nur empirisch auf dem Wege durch die Statistik klären.

Dem stehen aber mehr Schwierigkeiten entgegen als bei der zur Standardmethode gewordenen Radikaloperation. Die oft sehr von einander abweichenden Bestrahlungsmethoden erleichtern eine exakte Beurteilung keineswegs. Für eine endgültige Entscheidung sind Vergleichszahlen nötig, die nur auf dem Wege über eine größere Sammelstatistik zu erreichen sind. Es erhöht sicherlich nicht ihre Genauigkeit, wenn man Fälle mit verschiedener Bestrahlungstechnik darin zusammenfassen muß.

Am nächsten der Forderung eines großen, einheitlich behandelten Materials kommt Harrington. Ich habe mich gewundert, seine in keiner Weise tendenziös erscheinenden Ansichten so selten erwähnt zu finden. Sie stützen sich auf 3381 von 1910—1929 operierte Fälle. Bei den Fällen ohne Lymphdrüsenmetastasen erzielte er nach 5 Jahren mit der Operation allein 69,8% mit Operation und Nachbestrahlung 72,8% Überlebende; die Zahl für seine Fälle mit Lymphdrüsenmetastasen sind 25% ohne Nachbestrahlung, durch die Nachbestrahlung verschlechterte sich das

Ergebnis seiner beiden niedrigeren Bösartigkeitsgrade um 2% in den Graden III und IV verbesserte es sich um 4,8%. Aber das Gesamtresultat ist nach 10 Jahren um 4,2% schlechter geworden. Er hält zwar die Bestrahlungsmethoden noch einer Verbesserung fähig, erklärt aber, daß die Röntgentherapie keine entschiedene Hilfe bei der Radikaloperation des Brustkrebses darstellt. An kleinerem Material haben ähnliche Erfahrungen noch Thiemann, Bloodgood und Gunsett gemacht. Dieser konnte 1934 in einer Sammelstatistik über 3879 Nachbestrahlte eine fünfjährige Überlebensziffer von 33,8% errechnen und meint, daß sie so wenig von der rein operativen Heilung abweicht, daß die Anwendung von Röntgenstrahlen keine verbesserten Ergebnisse zeigt.

Dagegen lassen andere Statistiken der letzten Zeit eine Erhöhung der 5-Jahre-Resultate erhoffen. 1933 haben Anschütz und Siemens erneut über das Kieler Material berichtet und kommen wieder zum gleichen Ergebnis wie früher. In den Gruppen I, IIc und III sind die Resultate mit und ohne Nachbestrahlung annähernd gleich gut bezw. schlecht, aber in den Stadien IIa + b, die sie als das eigentliche Bewährungsgebiet auffassen, erzielen die Nachbestrahlten ein um 20% besseres Ergebnis. Im gleichen Jahre werden die Ergebnisse der Hamburger Klinik durch Hoffmann untersucht: Im Stadium Steinthal I ist nach 5 Jahren bei den Nachbestrahlten das Ergebnis um 7,2%, im Stadium II um 2,5%, im Stadium III um 2,2% besser. Ich muß hierzu aber bemerken, daß diese geringen Unterschiede garnichts besagen; ich habe nach den auf Seite 37 angegebenen Formeln den mittleren Fehler berechnet und gefunden, daß sie sämtlich innerhalb des einfachen mittleren Fehlers der Differenz liegen, also überhaupt keinen Schluß auf eine durch die Behandlungsmethode bedingte Verbesserung zulassen. Eine offensichtliche Erhöhung für Steinthal II und III geben auch Neuman und Coryn an; allerdings ist ihr 5-Jahres-Ergebnis im II. Stadium um 20% schlechter als das der reinen Operation, trotzdem behaupten sie eine Steigerung des Resultates, weil sie nur die prognostisch ungünstigeren Fälle bestrahlen ließen. Ich halte eine solche Statistik, die doch keine Vergleiche gestattet und sich letzten

Endes auf den „Eindruck“ stützt, nicht für recht brauchbar. Billich findet infolge der Nachbestrahlung eine Erfolgsvermehrung von 15—25% für die 3- bis 10jährig beobachteten Rostocker Fälle.

Das größte Material in Deutschland dürfte Hintze besitzen. Er ist schon seit Jahren ein eifriger Anhänger der Nachbestrahlung. Seine letzte Veröffentlichung umfaßt 615 Nuroperierte mit 29,8% gegenüber 330 prophylaktisch Nachbestrahlten mit 52,7% Überlebenden nach 5 Jahren. Auch bei Unterteilung in mehrere Jahre umfassende Behandlungsabschnitte ergibt sich stets für die Nachbestrahlung eine höhere Quote. Er hat auch eine Sammelstatistik zusammengestellt: Aus 20 Kliniken 4952 lediglich operierte Fälle mit 28,4% nach 5, bezw. 17,3% nach 10 Jahren. Aus 11 Kliniken 2822 Fälle mit 37,9% bezw. 22,1% für die Nachbestrahlten. Recht interessant ist zum Vergleich eine von Ganz aufgestellte Sammelstatistik, deren weiterer Vorteil in der Anwendung exaktester statistischer Methoden beruht. Er stellt für die rein operative Behandlung eine Statistik aus 14 Kliniken auf, von deren 3599 Fällen 31,2% eine fünfjährige Überlebensdauer haben; die Erfolgsziffer der 2044 Fälle der Operierten mit Nachbestrahlung für die gleiche Beobachtungszeit beträgt 40,9%. Die Differenz dieser beiden Zahlen ist so groß, daß sie außerhalb des beiderseitigen dreifachen mittleren Fehlers liegt und mit höchster Wahrscheinlichkeit den Schluß auf eine reelle Verbesserung durch die Nachbestrahlung zulassen. Dagegen sind die Ergebnisse für die zehnjährige Heilung praktisch gleichwertig: 23,07% für 815 Nuroperierte und 21,35% bei 370 Operierten und prophylaktisch Nachbestrahlten. Die Gegenüberstellung von Portmann (1936) verdient in mehrfacher Hinsicht Beachtung. Sie vermeidet eine nicht unwesentliche Fehlerquelle, indem sie nur die von ihm persönlich mit der nämlichen Technik bestrahlten Fälle berücksichtigt, die alle vom gleichen Chirurgen (G. Crile) und Pathologen (A. Graham) operiert bezw. histologisch diagnostiziert wurden. Der Vergleich zwischen der nachbestrahlten und nicht nachbestrahlten Serie ist sorgfältig und mit anscheinend großem Bemühen zur Objektivität durchgeführt. Danach erhöht die postoperative prophylak-

tische Nachbestrahlung die fünfjährige Überlebensrate des II. und III. Steinthal-Stadiums um etwa 10% und verlängert die allgemeine Lebensdauer um ein Jahr. Aber ganz so wertvoll wie es zuerst scheint, ist die Arbeit nicht, weil die verschollenen und die nicht klassifizierbaren Fälle abgezogen und die interkurrent Verstorbenen nicht als Carcinomtodesfälle gerechnet sind. Außerdem liegt wieder der Unterschied beider Serien innerhalb oder nur gering über dem einfachen mittleren Fehler der Differenz.

Unmittelbare Schlüsse sind meines Erachtens nur dort begründet, wo der Verfasser gleichzeitig die Erfolge der Radikaloperation allein mit den Resultaten der Bestrahlung nach der in gleicher Weise ausgeführten Operation vergleichen kann. Deshalb besitzen die Statistiken aus den Röntgeninstituten, denen diese Vergleichsmöglichkeit fehlt, mehr einen mittelbaren Wert. Vollkommen unbegründet ist natürlich die Behauptung, daß die Verbesserung durch die postoperative Röntgenbehandlung außer jedem Zweifel stehe, wenn man nur ein nachbestrahltes Material übersieht (Elvermann). Trotzdem erfüllen auch derartige Statistiken, sofern sie objektiv berichten, ihren Zweck, Vergleichszahlen zu schaffen.

Aus dem Holfelder'schen Institut wurden die letzten Zahlen durch Weißwange (1936) bekannt gegeben. Für die 236 Fälle wird eine fünfjährige Heilungsziffer von 53,7% erreicht; eine Gegenüberstellung von Heilungsaussicht und Technik bezw. Dosierung in verschiedenen Zeitabschnitten ergab die besten Erfolge mit einer stark fraktionierten Bestrahlung. Der Versuch, durch Zusammenlegen von verzettelten Dosen die Bestrahlungszeit zu verkürzen, bewirkte einen Rückgang. Schinz und Zuppinger erreichten mit der Operation und Nachbestrahlung bei 114 Fällen eine Überlebensdauer von 35% nach 5 Jahren (Symptomfreiheit von 29%). Sie geben auch einen Vergleich zwischen den Ergebnissen der vor 1930 geübten einmaligen Bestrahlung mit der jetzigen Technik der verzettelten, fraktionierten Nachbestrahlung; im 5-Jahres-Ergebnis ist der Unterschied von 31,0 : 38,0% nicht sehr erheblich, dagegen nach den beiden ersten Jahren der Behandlung beträchtlich (44,0 : 65,0%.) Mehrere Autoren betonen die gute Wirkung der Nachbe-

strahlung, ohne Vergleichszahlen anzugeben. Ich nenne Haas (Breslau), Baatz, Schwarz, Teschendorf, Lynham u. a. In Amerika ergab eine Umfrage durch Perry bei 925 Chirurgen eine Bevorzugung der praeoperativen Bestrahlung bei 40%, der prae- und postoperativen 18%, der Nachbestrahlung allein 31%; 2% bestrahlen mit Radium vor, einer bestrahlt erst beim Auftreten eines Recidivs mit Radium und 8% lehnen jegliche Bestrahlung ab. Wassink hat bei seinem Material die größte Bedeutung in der Verhütung der Subcutanrecidive gesehen, während die intracutanen nicht beeinflußt wurden.

Ein Überblick über die reiche Literatur dieses Gebietes zeigt also recht unterschiedliche Ergebnisse. Ich möchte noch einmal die Zahlen der drei Sammelstatistiken aus den letzten Jahren nebeneinanderstellen:

Autor	Nur-Operierte		Operation u. Nachbestrahlung	
	5 Jahre	10 Jahre	5 Jahre	10 Jahre
Gunsett	30—40%	·/.	33,8%	·/.
Hintze	28,4%	17,3 %	37,9%	22,1 %
Ganz (Schinz)	31,2%	23,07%	40,9%	21,35%

Sie bringen nicht den klaren Beweis für die große Überlegenheit der Nachbestrahlung, von der Hintze und Holfelder behaupten, daß sie die Ergebnisse um das Doppelte erhöht habe. Wenn man die rein operative 5-Jahresziffer bei Ganz gegen die der operierten und nachbestrahlten Patienten bei Hintze abwägt, liegt die Differenz nicht mehr außerhalb des dreifachen mittleren Fehlers. Selbst ein so eifriger Verfechter der Strahlentherapie im allgemeinen wie Wintz hält das Problem für schwierig und beharrt gegenüber den Anhängern der Röntgenprophylaxe auf dem Standpunkt, daß die prophylaktische Nachbestrahlung des Mammacarcinoms mit den heutigen Methoden zwecklos sei und bisher den einwandfreien Beweis ihres positiven Wertes noch nicht erbracht habe; es gebe auch heute noch (d. h. 1937) keine Methode, die ein Recidiv sicher verhüten könne! Trotzdem möchte ich ihr nicht jeden Wert absprechen. Auch Jüngling hält neuerdings eine tatsächliche Verbesserung für möglich.

Jedenfalls ist ihre Wirkung nicht über jeden Zweifel erhaben, dafür ist ein weiterer Beweis, daß die Indikations-

stellung auch unter den Anhängern der Nachbestrahlung noch nicht einheitlich ist. So befürworten Anschütz, Fehr und Ganz, Hintze eine Nachbestrahlung auch im Stadium I, weil selbst bei der Gruppe des lokalisierten Carcinoms später Recidive und Metastasen auftreten können; Wintz, Jüngling, Holfelder und Portmann halten sie dagegen in diesem Falle für überflüssig, da sie das Operationsresultat nicht erkennbar verbessere. Ähnlich hält auch Schwarz das Stadium III für gänzlich inoperabel, während z.B. Hintze und Anschütz operieren und nachbestrahlen.

Aussichtsreicher scheint die Vorbestrahlung zu werden. Nach den weniger befriedigenden Ergebnissen der Nachbestrahlung ist es in Deutschland besonders Jüngling, der sich ihr zugewandt hat. Der weiteren Verbreitung stehen Bedenken wegen Erschwerung der Operation oder Wundheilung entgegen, anderseits möchte man den Operationstermin nicht weiter hinausschieben; de Backer glaubt außerdem durch sie eine Mobilisierung von Tumorzellen in die Lymphbahnen hinein bemerkt zu haben. Hinzu kommt, daß ängstliche Patienten durch den anfänglichen Erfolg der Bestrahlung nicht mehr zur Operation wiederkommen. Diese Gefahren scheinen mir bei entsprechender Aufklärung geringer als folgende zwei Punkte, die bei vorwiegend ländlicher Klientel wie der unsrigen ins Gewicht fallen. Die meisten Patienten werden vom Hausarzt zur Operation geschickt, und es ist ihnen dann oft die Notwendigkeit einer vorherigen Bestrahlung schwer klarzumachen, als zweites kommt die Kostenfrage bei diesen meist selbstzahlenden Patienten in Frage. Außerdem könnte ich mir denken, daß die Vorbestrahlung dazu verleiten läßt, die folgende Operation nicht so sorgfältig oder überhaupt nicht als Radikaloperation auszuführen. Nach den Erfahrungen von Jüngling sowie auch Fehr und Ganz sollen die ersterwähnten Gegengründe praktisch keine Rolle spielen. Beide Veröffentlichungen beruhen auf zu kleinem Material, sind auch nur als Anregnng zu weiteren Versuchen gedacht.

Die Vorzüge der Vorbestrahlung sollen vor allem in der Inaktivierung der bei der Operation disseminierenden Tumorzellen und einer „Blockade“ der abführenden Lymphbahnen bestehen. In fortgeschrittenen Fällen würden in-

operable Fälle wieder operabel, dazu gestatte sie eine Beobachtung der Strahlenempfindlichkeit und gebe damit einen Anhalt für die Dosierung bei der eventuellen Nachbestrahlung. Die Methode der Vorbestrahlung und Operation wird von Schinz und Zuppinger für ungenügend gehalten, während sie bei anschließender Nachbestrahlung trotz sehr ungünstig gelegener Fälle den relativ besten Erfolg sahen. Weitere Anhänger der Vorbestrahlung sind in Deutschland noch Wintz und Nahmmacher; dagegen faßt Hintze sie nur als eine Modifikation der Nachbestrahlung auf und verspricht sich nichts von ihr, obwohl er eigenartigerweise öfter die erste Serie praeoperativ verabfolgt. Das Intervall zwischen Bestrahlung und Operation schwankt um 3—6 Wochen. Christie sah von einer Verlängerung eher Gutes, auch Lynham fordert genügend Zwischenraum, damit sie sich auswirken kann. Zweifellos steht die Vorbestrahlung noch in den Anfängen ihrer Möglichkeiten, scheint aber bei richtiger Anwendung Gutes zu versprechen.

Vereinzelt wird auch im Anschluß an die Operation die Radiumspickung nach Sampson-Handley durchgeführt, durch die eine Verbesserung des Ergebnisses um 10% ohne Störung der Wundheilung erreicht werden soll. Jüngling empfiehlt, sie besonders nach praeoperativer Bestrahlung anzuwenden und nach einigen Monaten die Frage der Nachbestrahlung mit Röntgenstrahlen zu prüfen.

Diesen lokalen Maßnahmen gegenüber treten die auf eine allgemeine Körperumstellung hinzielenden Verfahren in den Hintergrund.

Um die grundsätzliche Kastration vor der Menopause ist es ruhiger geworden; außer von Wintz wird sie noch von Palmieri angewandt. Aber im Radiumhemmet (Stockholm) hat ein Vergleich zweier Versuchsreihen keinen Vorteil der Kastration gezeigt. Ebenso haben auch alle Medikamente und Seren bei der Behandlung des Mammacarcinoms versagt (Dietrich und Frangenheim). Dagegen halte ich es nicht für ausgeschlossen, daß sich durch eine Diät die Recidivneigung herabsetzen läßt, wenn wir auch gerade hier erst im Beginn der Erkenntnisse sind und eine Einigung über die beste Form noch nicht erzielt ist. Immer-

hin sind dadurch Stoffwechselanomalien bei Krebskranken und Krebsgefährdeten beeinflußbar (Kretz) und eine Beachtung dieser Momente wäre vielleicht nutzbringend.

Ich habe der Besprechung unseres Bonner Materials einen Überblick über den neueren Stand der Probleme, Methoden und Ergebnisse der Mammacarcinomtherapie vorangestellt. Auch jetzt, 12 Jahre nach der letzten zusammenfassenden Aussprache, sind weder die Erfolge noch die Meinungen einheitlich. Verschiedene Indikationsstellung, unterschiedliche Formen und Dosierung der Bestrahlungstechnik, neue oder wechselnde Kombinationen von Operation und Röntgentherapie erschweren die Beurteilung. Nach neueren Statistiken erscheint eine leichte Verbesserung durch Hinzufügen der Bestrahlung nicht ausgeschlossen (Jüngling), besonders in Form tangentialer Techniken (Anschütz und Siemens). Vielleicht handelt es sich aber in Wirklichkeit nur um eine Recidivverzögerung, denn stets pflegt die Spanne zwischen rein operativer Behandlung und den kombinierten Methoden mit der Länge der Beobachtungszeit geringer zu werden (Jüngling). Der beste Beweis für das unbefriedigende Ergebnis sind die immer wieder auftauchenden neuen Behandlungsverfahren. Es findet sich fast keine Statistik, deren Ergebnisse um mehr als den dreifachen mittleren Fehler differieren, sodaß die meisten von ihnen wohl eine Verbesserung der operativen Leistungsziffer durch die Nachbestrahlung möglich, aber nicht als absolut sicher erscheinen lassen.

Was die Frage des vergleichbaren Materials und der medizinischen Statistik angeht, so liegt trotz vieler Bemühungen noch manches im Argen. Dem an biologisches Denken gewöhnten Arzte liegen exakt mathematische Methoden nicht sehr, auch macht der Wunsch nach einer „guten Statistik" die Auswertung mancher Arbeit illusorisch. Aber nur eine wahre und gewissenhafte Erfolgsstatistik kann dem Fortschritt der Carcinomtherapie dienen, und wie von Redwitz, später Himmelmann und Lehmann die Notwendigkeit eines planmäßigen Vorgehens, Aufstellung und Berechnung der Behandlungsresultate nach einheitlichen Maßstäben gefordert haben, ist es auch jetzt ober-

ster Grundsatz der Bonner Klinik, die erzielten Ergebnisse ohne Rücksicht auf die Ziffern anderer Autoren darzustellen.

Die medizinische Erfolgsstatistik stellt zunächst einmal eine Bilanz der eigenen Leistungen dar, darüber hinaus will sie Vergleichsmöglichkeiten schaffen, entweder mit früheren Epochen des eigenen Hauses oder mit entsprechenden Zeiträumen anderer Kliniken. Man kann nur Vergleichbares vergleichen, das bedeutet auf die Statistik angewandt, daß sie nach einheitlichen Richtlinien aufgestellt sein muß. Winter hat über 20 Jahre gebraucht, um das bei den Gynäkologen durchzusetzen, für die chirurgischen Statistiken ist es noch nicht gelungen. Zwar hat Jüngling 1926 gerade für das Mammacarcinom ähnliche Gedanken propagiert, aber sie sind noch nicht Allgemeingut geworden.

Als Voraussetzung ist zunächst zu fordern eine genügend große Ausgangsziffer, eine ausreichend lange Beobachtungsdauer, nicht über 10^0_0 Verschollene. Die Angaben müssen sich auf folgende Eigenschaften des Materials erstrecken:

1. Sämtliche noch nicht anoperierten Fälle von Mammacarcinom,
2. Zahl der Operablen und Inoperablen (mit gesonderter Angabe der Operationsverweigerer),
3. Stadieneinteilung,
4. Absolute Zahl der Operationstodesfälle.
5. Absolute Zahl der Verschollenen,
6. Absolute Zahl der klinisch ohne Carcinom Überlebenden,
7. Absolute Zahl der mit manifestem Carcinom Überlebenden.

Die absoluten Zahlen werden zur Berechnung der anschaulicheren Relativzahlen benutzt. Hier haben sich zwei Begriffe herausgeschält: 1. absolute und 2. relative Leistungsziffer.

Zu 1. Sie ergibt sich aus der Gesamtzahl der beobachteten Fälle zur Zahl der Überlebenden; wenn p die Überlebenden nach 5 Jahren sind, m die Zahl der die Klinik aufsuchenden Krebskranken, ist sie demnach:

$$p : m$$

Zu 2. Die relative Leistungsziffer kann man für viele Unterabteilungen seines Materials berechnen. Man definiert sie am besten als das Verhältnis der Überlebenden zu den nach einer bestimmten Methode behandelten Patienten. Wenn von insgesamt m Patienten n_1 nur operiert wurden, n_2 operiert und nachbestrahlt sind, n_3 überhaupt nicht behandelt wurden, — $[n_1 + n_2 + n_3 = m]$ — p_1, p_2, p_3 die Überlebenden der entsprechenden Gruppen sind, muß ich drei verschiedene relative Leistungsziffern errechnen, und zwar ist das Ergebnis der Nur-Operierten:

$$p_1 : n_1,$$

der Operierten mit Nachbestrahlung:

$$p_2 : n_2,$$

der nicht Behandelten:

$$p_3 : n_3.$$

Um Auskunft darüber zu erhalten, wie groß der Gewinn durch die Therapie gegenüber den Nichtbehandelten ist, brauche ich diese Sparte nur der Gesamtheit der übrigen Behandelten gegenüberzustellen und bekomme eine neue relative Leistungsziffer:

$$p_1 + p_2 : n_1 + n_2,$$

deren Unterschied zu $p_3 : n_3$ gleich dem Vorteil ist, den die Behandelten durch die Therapie gezogen haben. Es lassen sich natürlich noch eine Reihe weiterer Möglichkeiten konstruieren, die den Unterschied zur absoluten Leistungsziffer charakterisieren, damit aber gleichzeitig auch ihren Wert beweisen.

Aber nicht nur die Außerachtlassung derartiger Richtlinien — die sozusagen rein medizinischer Natur sind — haben den Ärzten den Vorwurf eingebracht, am häufigsten unbrauchbare Statistiken zu machen (von Mises), sondern die Vernachlässigung methodisch-statistischer Grundgesetze und die Leichtfertigkeit der Schlußfolgerung. Ich will sie als vermeidbare Fehler kurz streifen. Am meisten findet man den unkritischen Vergleich verschiedenartiger oder nicht vergleichbarer Größen. Man kann nur solche Zahlenreihen zueinander in Beziehung setzen, die nach denselben Grundlagen aufgebaut sind. Wohin die Nichtbeachtung dieses Prinzips führen kann, zeigt Haubold in einem Beispiel:

Es starben nach den amtlichen Todesursachenstatistiken auf 100000 Lebende

1925 in Ostpreußen 100, in Litauen 27 Einwohner an Krebs,
1932 „ „ 127, „ „ 40 „ „ „ .

Auf den ersten Blick müßte man daraus den Schluß auf eine 3—4 mal höhere Krebssterblichkeit Ostpreußens gegenüber dem benachbarten Litauen schließen. Tatsächlich beruht der Unterschied darauf, daß in Deutschland fast sämtliche Todesbescheinigungen von Ärzten ausgestellt werden, während in Litauen zum größeren Teil Laien als Leichenbeschauer tätig sind, die auf Grund ihrer Kenntnisse viel eher Altersschwäche und ähnliche Verlegenheitsdiagnosen stellen, als den wirklich vorliegenden Krebs.

Ein anderer Fehler ist die kausale Auswertung von Zahlenreihen, die keine ursächliche Beziehung zueinander haben. Diesen Fehler würde man begehen, — um bei dem gleichen Beispiel zu bleiben — wenn man aus dem Unterschied der Krebsmortalität eine gesundere Lebensweise oder eine größere Widerstandsfähigkeit der Litauer folgern würde. Auch in meiner Literatur fand ich eine hierher zu rechnende Schlußfolgerung. Glauner bespricht an 50 inoperablen Mammacarcinomen die Möglichkeit der Heilung oder Lebensverlängerung durch die Strahlentherapie. Er hat nach 3 Jahren 22% nach 4 Jahren 10% Überlebende, und kann nach 5 Jahren wahrscheinlich mit 4% rechnen, da 2 Fälle bis dicht vor diesen Zeitpunkt beobachtet wurden. Daraus schließt er, daß auch beim inoperablen Mammacarcinom nicht alles als verloren angesehen werden muß. Dabei vergißt er aber, daß nach ausländischen Sammelstatistiken[1]) 23,8% nach 2 Jahren, 12% nach 4 Jahren, 4,5% sogar noch nach 7 Jahren ohne Behandlung lebten; die Zahlen von Daland[2]) liegen noch etwas günstiger. Ein Vergleich hätte gelehrt, daß auch ohne Bestrahlung mit dem gleichen Resultat gerechnet werden konnte und ein ursächlicher Zusammenhang zwischen Behandlung und Behandlungsergebnis nicht vorhanden war.

Zu diesen gedanklichen Fehlern der medizinischen Statistik, die sich bei einiger Sorgfalt meist vermeiden lassen,

[1]) zit. nach Hintze u. a. [2]) zit. nach Gunsett

treten noch weitere Fehlerquellen, die materialbedingt und unserer Kenntnis oder Beeinflussung nicht zugängig sind. Gerade beim Mammacarcinom mit seiner vielseitigen Aetiologie ist in dieser Hinsicht besondere Vorsicht geboten. Die Einflüße der inneren Sekretion, des Alters, der Lokalisation, der Dauer der Erkrankung und des histologischen Aufbaues unterscheiden die Qualität nicht nur verschiedener Autoren von einander, sondern variieren auch das Material ein und desselben Verfassers in verschiedenen Zeitabschnitten. Dafür sprechen die bis zu 20% betragenden Unterschiede, die Jüngling im Behandlungsergebnis seiner Fälle in den einzelnen Jahren fand. Es handelt sich kurz gesagt um die Berücksichtigung derjenigen endogenen und exogenen Faktoren, die dem Begriff des „Genius epidemicus" bei den Infektionskrankheiten im großen und ganzen gleichzusetzen sind und auch sicherlich für das Carcinom Geltung haben können. Die Gesamtheit dieser Faktoren stellt ein Moment der Unsicherheit in unserer Statistik dar und schränkt ihre Brauchbarkeit in einem gewissen Grade ein, sodaß die Frage auftritt, ob es nicht möglich ist, sie irgendwie in der Auswertung der Ergebnisse in Rechnung zu stellen, sie auszuschalten oder wenigstens abzuschwächen. Zur Beantwortung dieser Frage sei es gestattet, etwas weiter auszuholen.

„Statistik" bedeutet planmäßige Sammlung und Ordnung von Massenerscheinungen besonders zu dem Zwecke, die inneren Zusammenhänge und beherrschenden Ursachen aufzufinden. Die „Massenerscheinungen" in unserem Falle sind das Patientenmaterial bezw. dessen Behandlungsresultat, das seinen speziellen Charakter durch das Zusammenwirken der einzelnen Krankenschicksale erhält. Die diese formenden zahlreichen biologischen Kräfte sind bei Betrachtung der Gesamtheit aller Fälle nicht erkennbar, bedingen aber die für den Erfolg oder Mißerfolg mitbestimmenden, aber nicht faßbaren Schwankungen, von denen ich oben gesprochen habe. Sie können das Ergebnis sowohl verbessern wie verschlechtern, sind also mit „plus" und „minus" einzusetzen. Diese wichtige Eigenschaft des biologischen Materials pflegt man seine „Streuung" (Dispersion) zu nennen. Sie ist ein Maß für die Homogenität des unter-

suchten Gegenstandes; je größer die Zahl der Fälle, um so weniger werden sich stärkere Streuungen im Resultat auswirken. Diese Eigenschaft besitzt große Ähnlichkeit mit dem zufälligen Geschehen, dessen innere Zusammenhänge die Wahrscheinlichkeitsrechnung verständlich gemacht hat, die beweist, daß auch der „Zufall" gewissen Gesetzmäßigkeiten zu folgen pflegt. Nun ist sicherlich Wahrscheinlichkeit keine Gewißheit, aber es hat sich gezeigt, daß sich die theoretisch abgeleiteten Gesetze mit den durch Versuche gefundenen empirischen Formeln recht gut decken, und zwar stimmen die Ergebnisse umsomehr überein, je größer die zugrundeliegenden Beobachtungen sind („Gesetz der großen Zahlen"). Da sich auch die Beobachtungsfehler mit wachsender Beobachtungszahl dem wahren Wert nähern, tritt die Analogie zwischen Fehlertheorie und Wahrscheinlichkeitsrechnung noch klarer zutage. Die Fehlerrechnung hat sich für die statistische Forschung der Methoden und Formeln der Wahrscheinlichkeitstheorie bedienen können, denn sie gilt überall da, wo der Zufall eine Rolle spielt.

Der berechnete Erfolgswert ist also ein von der Qualität und Quantität des Materials abhängiger Mittelwert, um den der wahre Wert schwankt. Er wird meist als Prozentzahl ausgedrückt, die auch der absoluten Zahl gegenüber den Vorteil größerer Anschaulichkeit besitzt und für Vergleichszwecke besser verwendbar ist. Van der Waerden hat sich vor einigen Jahren gerade mit der Berechnung solcher biologischen Statistiken befaßt, bei denen a priori keine Aussagen über die Wahrscheinlichkeit des Erfolges gemacht werden können. Das ist nämlich manchmal möglich, wie folgendes Beispiel zeigt: wenn ich bei Vererbungsversuchen eine gelbkörnige Erbse mit einer grünkörnigen kreuze, so kann ich bei Dominanz des gelben Merkmals behaupten, daß das Verhältnis 3 : 1 sein wird (und zur Berechnung eine einfache Formel verwenden).

Wo ich eine derartige Aussage nicht machen kann, wurde bisher allgemein folgende Formel zur Ergebnisberechnung in Prozent verwandt:

$$p = \frac{z}{n} \cdot 100$$

Trotzdem stimmt sie nicht für alle Fälle; das zeigt sich am besten, wenn man sich die Extreme veranschaulicht. Wenn ich bei 100 Patienten durch die Operation keinen Todesfall habe, kann ich nicht sagen, daß die Mortalität 0% ist, denn bei den nächsten 100 könnten ja einer oder mehrere Patienten sterben. Richtig ist in diesem Falle:

$$p = \frac{z + 1}{n + 2} \cdot 100$$ [1])

Ein Beispiel wird dies erläutern: bei 100 Patienten ereignen sich 2 Todesfälle; der alten Berechnung nach wäre die Mortalität 2%, nach der zweiten aber $p = 3 : 102 = 2{,}9\%$. Obwohl van der Waerden seine Formel, deren größere Genauigkeit auch von den Statistikern anerkannt wird, auch in einer medizinischen Zeitschrift veröffentlicht hat, dürfte sie noch wenig angewandt werden. Deshalb habe ich aus Rücksicht auf die Vergleichsmöglichkeit mit den anderen Arbeiten bei der Besprechung meines Materials die dort angewandte alte Formel benutzt.

Um den auf diese Weise erhaltenen Mittelwert kann der wahre Wert in bestimmten Grenzen schwanken. Das war ja die Fragestellung, von der aus ich auf dieses Thema kam. Diesen „Fehler der kleinen Zahl" kann ich vermeiden, wenn ich den „mittleren Fehler" berechne, der angibt, in welchen Grenzen sich der Erfolg durch die Wirkung des Zufalls bewegen kann. Dazu verwende ich im folgenden statt der alten Formel:

$$m = \pm \sqrt{\frac{p\,(100-p)}{n}}$$

die richtigere Formel:

$$m = \pm \sqrt{\frac{p\,(100-p)}{n + 3}}$$

denn es kommt darauf an, die tatsächliche Spanne des berechneten Ergebnisses auszurechnen. Für die Formeln van der Waerdens gilt die strenge Regel, daß der wahre Erfolgswert praktisch sicher zwischen $p + 3m$ und $p - 3m$

[1]) Die Ableitung dieser und der folgenden Formeln findet sich bei Czuber-Burckhardt: Die statistischen Forschungsmethoden. Wien 1938 S. 309—311.

liegt. Bei sehr kleinen Zahlen nimmt man besser, um ganz sicher zu gehen, den dreieinhalb oder vierfachen mittleren Fehler.

Man findet selten die Begründung für diesen dreifachen mittleren Fehler als größtmögliche Fehlerbreite, deshalb möchte ich hier einmal kurz auf die Ableitung eingehen. Die Wahrscheinlichkeit für das Eintreten eines Ereignisses läßt sich immer durch einen echten Bruch ausdrücken; denn es tritt entweder nicht ein, dann ist die Wahrscheinlichkeit 0 oder es tritt ein, dann ist die Wahrscheinlichkeit $= 1$, weil der Zähler so groß wie der Nenner ist. Die Werte zwischen 0 und 1 sind natürlich echte Brüche, die die relative Häufigkeit für das Eintreten des Ereignisses darstellen. Auf dieser Basis beruhende Überlegungen lassen eine „normale Häufigkeitskurve" konstruieren. Sie hat Glockenform, d. h. ihr höchster Wert liegt auf der y-Achse und ihre Schenkel nähern sich symmetrisch-asymtoptisch der positiven und negativen x-Achse. Da der zufällige Fehler nach vielfachen Beobachtungen dem Häufigkeitsgesetz folgt, hat sie auch in der Fehlertheorie Aufnahme gefunden („Fehlerkurve"). Wenn man nach ihr berechnet, mit welcher Wahrscheinlichkeit ein Beobachtungsfehler den x-fachen mittleren Fehler überschreitet, erhält man folgende Werte:

$x = 1$	0,6826
$x = 2$	0,9545
$x = 3$	0,9973
$x = 4$	0,9999

Für den dreifachen mittleren Fehler bedeutet das, daß er bei 10 000 Beobachtungen 27 mal überschritten werden kann oder reziprok ausgedrückt: erst bei 370 Fällen ist anzunehmen, daß einer davon die Fehlerbreite $p \pm 3m$ überschreitet. Für $x = 4$ ist diese Wahrscheinlichkeit, wie man sieht, noch viel geringer.

Für die mir gestellte Aufgabe ist aber noch wichtiger die Berechnung des „mittleren Fehlers der Differenz", der einen Schluß erlaubt, ob der Unterschied zwischen zwei Statistiken reell ist oder innerhalb der Fehlerbreite liegt. Ist p_1 die Erfolgsziffer der einen, p_2 diejenige der zweiten Statistik, gilt folgender Satz: Wenn die Differenz $p_1 - p_2$

größer ist als der dreifache mittlere Fehler dieser Differenz, ist sie sicher reell und nicht durch Zufall bedingt. Er hat folgende Formel:

$$M_{diff} = \pm \sqrt{m_1^2 + m_2^2} = \pm \sqrt{\frac{p_1\,(100-p_1)}{n_1+3} + \frac{p_2\,(100-p_2)}{n_2+3}}$$

Ihre Anwendung und Bedeutung möchte ich an zwei Beispielen erklären:

1. Beispiel. Bei einer Epidemie seien von 200 Erkrankten 26 gestorben. Nach Anwendung eines neuen Heilmittels stirbt von 40 Patienten nur einer. Ist das die Wirkung des Heilmittels oder nur ein zufälliger Erfolg?

$$p_1 = 13{,}4\,\% \qquad p_2 = 4{,}8\,\%$$
$$p_1 - p_2 = 8{,}6\,\%$$
$$m_1^2 = 5{,}1 \qquad m_2^2 = 10{,}6$$
$$M_{diff} = \sqrt{5{,}1 + 10{,}6}$$
$$= \underline{4{,}0\,\%}$$

Der dreifache mittlere Fehler der Differenz beträgt 12,0 %, $p_1 - p_2$ aber nur 8,6 %, d. h. es kann nicht mit Sicherheit auf eine Verbesserung des Heilerfolges durch das neue Heilmittel geschlossen werden. Hinzufügen möchte ich, daß nach der alten Formel der mittlere Fehler der Differenz 3,3 %, $p_1 - p_2$ aber 10,5 % betragen hätte, sodaß auf eine tatsächliche Wirkung des Heilmittels geschlossen werden durfte. Dieses Beispiel zeigt also gleichzeitig die Überlegenheit der neuen Rechnungsweise.

2. Beispiel. Die Mortalität einer Operationsmethode ist früher an 200 Fällen mit 25 ± 3 % errechnet worden. Nach Anwendung eines neuen Verfahrens starb von 20 Patienten keiner mehr. Ist die Mortalität tatsächlich geringer geworden?

$p_1 = 25\,\%$, $m_1^2 = 9$ sind gegeben,
$p_2 = 4{,}6\,\%$
$p_1 - p_2 = 21{,}4\,\%$
$m_2^2 = 19$

$$M_{diff} = \sqrt{9 + 19}$$
$$= \underline{5{,}3\,\%}$$

Demnach ist $p_1 - p_2$ größer als der vierfache mittlere Fehler der Differenz; man darf also sicher auf eine Verbesserung durch das neue Operationsverfahren schließen. Auch hier beweist sich die Überlegenheit der neuen Formel, denn die alte wäre bei $z = o$ überhaupt nicht anwendbar gewesen. (Weil $z = o$ war, mußte auch der vierfache mittlere Fehler gefordert werden.)

Das Facit wäre also, daß es tatsächlich möglich ist, die zufälligen Faktoren eines Carcinommaterials bei der Berechnung des Heilungsresultates auszuschalten. Zur Vervollständigung erwähne ich noch, daß bei der Aufstellung von Sammelstatistiken, bei denen die doppelte Streuung der Einzelstatistik und der gesamten Statistik zu berücksichtigen ist, entsprechende Formeln verwendet werden können (Schinz, Ganz), und daß man ihre Verwendbarkeit für jeden untersuchten Stoff auch durch empirische Formeln überprüfen kann.

Wenn man von den ersterwähnten Forderungen der umfassenden Angaben über das Patientenmaterial absieht, würde auch die Beschäftigung mit diesen Fragen für die medizinische Statistik von Vorteil sein, weil sie eine objektivere Auswertung ermöglichen und voreilige Schlußfolgerungen sehr erschweren.

Material der Chirurgischen Klinik.

Die Zusammenstellung enthält sämtliche Fälle der Klinik und des Johannes-Hospitals, dessen chirurgische Abteilung mit der Klinik durch Personalunion verbunden ist. Die Beobachtungsdauer beginnt am 1. I. 1928, Stichtag ist der 1. IV. 1935. Damit umfaßt sie praktisch die Zeit, die Herr Prof. von Redwitz Direktor der Klinik ist und stellt die Fortsetzung des von Himmelmann und Lehmann besprochenen Materials dar.

Es handelt sich um 313 maligne Tumoren der Mamma, davon 5 Sarkome. Die 308 Carcinome setzen sich aus folgenden Gruppen zusammen:

I. 180 Erstbehandelte,
II. 79 zur Behandlung von Recidiven und Fernmetastasen,
III. 49 nach auswärtiger Operation zur prophylaktischen Nachbestrahlung Eingewiesene.

Es interessieren vor allem die beiden Fragen, wie sich die Zusammensetzung und die Behandlungsergebnisse gegenüber der früheren Arbeit verändert oder nicht verändert haben und ob es gerechtfertigt erscheint, die vorigen Schlußfolgerungen aufrecht zu erhalten oder einen neuen Standpunkt einzunehmen. Ich folge deshalb im Aufbau möglichst dem Vorgehen von Himmelmann und Lehmann, deren Zahlen ich, wenn vorhanden, in Klammern hinzufüge. Eine Klärung läßt sich natürlich nur durch die Untersuchung der 180 Erstbehandelten erwarten, zumal die übrigen Gruppen infolge unvollständiger oder nicht vorhandener Angaben über Anamnese, Tumorlokalisation und Stadium für die meisten Zwecke nicht verwertet werden können; sie stehen aber alle als Carcinome fest (Angabe des einweisenden Arztes).

I.

Unter den 180 nicht Anoperierten befindet sich auch der einzige männliche Fall (0,56% oder 0,32% der Gesamtheit aller Fälle).

Das Alter der jüngsten Patientin betrug bei Behandlungsbeginn 25 Jahre (26 Jahre), die älteste war 86 Jahre (81 Jahre) alt; die Extreme liegen also etwas weiter auseinander. Das Durchschnittsalter ist 53,2 Jahre. Tabelle I zeigt den Altersaufbau.

Tabelle I.

	Eigenes Material in Prozent	Himmelmann und Lehmann in Prozent
25—29 Jahre	3 = 1,7	4 = 1,7
30—34 „	3 = 1,7	15 = 6,4
35—39 „	8 = 4,4	22 = 9,4
40—44 „	26 = 14,4	37 = 15,8
45—49 „	36 = 20,0	38 = 16,2
50—54 „	25 = 13,9	36 = 15,4
55—59 „	27 = 15,0	26 = 11,1
60—64 „	19 = 10,6	30 = 12,8
65—69 „	22 = 12,2	16 = 6,8
70—74 „	6 = 3,3	7 = 3,0
üb. 74 „	5 = 2,8	3 = 1,3
	180	234

Die jüngeren Jahrgänge sind diesmal etwas schwächer besetzt, das Maximum befindet sich jedesmal zwischen dem 45. und 50. Jahre, dagegen kommt der zweite Gipfel der Morbidität nicht so deutlich zum Ausdruck. Die 40—60-Jährigen vereinigen 63,3% (58,6%) auf sich. Eindeutig ist auch hier wieder die Hauptbeteiligung der klimakterischen und postklimakterischen Altersgruppen. Die Angaben der der neueren Literatur sind wenig davon verschieden: Pikkarainen, Weißwange (Frankfurt), Schmidt-Weyland (Königsberg), Hoffmann (Hamburg) finden den höchsten Anstieg in der gleichen Jahresklasse, auch das Durchschnittsalter weicht kaum von dem unsrigen ab: Hoffmann 53,8 Jahre, Baatz 53 Jahre, bei Praß ist es mit 50 Jahren etwas niedriger. In Rosenbergers relativ großem Material (Charité) ist die stärkste Beteiligung zwischen 41—45 Jahren, allerdings ist sie im folgendem Jahrfünft nicht viel geringer, während Jessop zwischen 50 und 54 Jahren die größte Altersgruppe hat. Billich findet mit einer Beteiligung von 66,6% im 5. und 6. Lebensdecennium einen ähnlichen Wert wie wir.

Die Anamnese ist beim Mammacarcinom auf der Suche nach aetiologisch verwertbaren Angaben nach vielen Richtungen durchforscht worden, leider haben manche anfänglichen Behauptungen oder Vermutungen genaueren Untersuchungen nicht standhalten können.

In erster Linie wurde an eine erbliche Belastung gedacht. Von der gesamten Zahl waren bei 150 Frauen Angaben über Vorkommen von Krebskrankheiten in der Familie vermerkt; in 26 davon wurde bei einem näheren Verwandten Krebs als Todesursache angegeben, bei vier Fällen bestand eine „Organerblichkeit". Das sind 17,3% der Fälle, über die Angaben vorlagen. Es ist eine ziemlich hohe Zahl gegenüber den 11,4% aus der früheren Zeit. Wenn man allerdings den Prozentsatz sämtlicher Krebstodesfälle des Reiches und der Rheinprovinz zur Gesamttodesziffer errechnet, erhält man fast gleiche Werte. Das habe ich für das Jahr 1934 getan:

Nach dem „ausführlichen Todesursachenverzeichnis" starben in Deutschland 308004 Frauen im Alter über 10 Jahren, davon an Krebs 50404 = 16,4%. Noch näher kom-

men die Zahlen für das Rheinland, die ich einer persönlichen Mitteilung des statistischen Reichsamtes verdanke, da sie nicht veröffentlicht werden. Es waren von 32333 Todesfällen der über 10 Jahre alten Frauen 5680 durch Krebs bedingt, das entspricht einer Beteiligung von 17,6%. Es bestätigt sich also auch hier, daß beim Brustkrebs die hereditäre Belastung nicht größer als bei andern Carcinomformen ist. In letzter Zeit sind die Berichte darüber spärlicher geworden. Rosenberger fand bei 8,39% Krebs in der Anamnese, aber ein Absinken der Zahlen in den höheren Jahresklassen, sodaß sie auf ein früheres Auftreten des Carcinoms in belasteten Familien schließt. Die Angaben in der älteren Literatur schwanken zwischen 6—20% (Dietrich und Frangenheim).

Ein Zusammenhang zwischen einmaligem Trauma und späterem Mammacarcinom ließ sich nicht nachweisen. Angaben darüber lagen bei 146 Patienten vor, von denen sich 14 früher an der gleichen Brust verletzt haben wollten. Das Intervall zwischen Trauma und Bemerken des Tumors schwankt zwischen „sofort" und einem halben Jahr, in zwei Fällen ereignete sich das Trauma erst nach Bemerken des Tumors. Anhaltspunkte dafür, daß es sich anfangs um einen benignen Tumor gehandelt haben könnte, bei dem das Trauma eine Entartung herbeigeführt hätte, sind nicht vorhanden. Die angeführten Zahlen betragen 9,6% (4,3%), jedoch war niemals die notwendige Bedingung zur Anerkennung des ursächlichen Zusammenhanges gegeben, wie in einem Falle auch kurz nach der Operation gutachtlich ausdrücklich festgestellt wurde. Praß hat 4,5% Trauma, das 2 Monate bis 20 Jahre vorhergegangen war.

Eine Mastitis der erkrankten Brust war 10 mal vorhanden gewesen, auf der anderen Seite 3 mal, und in ebenfalls 3 Fällen hatte eine beiderseitige Mastitis bestanden. Da in 34 Fällen in der Krankengeschichte keine Angabe war, stellt sich die prozentuale Beteiligung folgendermaßen: gleiche Brust 6,8% (5,6%), andere Brust 2,1% (2,5%), beiderseitig 2,1% (0%), insgesamt also 11,0% (8,1%). Das Intervall zwischen Brustdrüsenentzündung und Auftreten des Carcinoms dauerte bis zu 35 Jahren. Praß gibt 6% an, dagegen liegen die Zahlen der Weltliteratur durchweg höh-

er, wenn auch die Angabe Criles mit 89% ganz aus dem Rahmen fällt (Dietrich und Frangenheim).

Auf die Beziehungen zwischen generativer Fähigkeit und Mammacarcinom bin ich schon einmal eingegangen. (s. S. 8). Für diese Angaben (Geburten, Laktation, Menopause) sind nur die 179 Frauen der Berechnung zugrunde gelegt.

Verheiratet waren 149 Frauen, d. h. 83,2% (82,7%), das Verhältnis der Verheirateten zu den Ledigen ist also gleich geblieben. Natürlich kann die äußere Tatsache der Heirat nichts über irgendwelche Zusammenhänge aussagen, es kommt auf das Verhältnis der Nulliparen zu den Frauen an, die geboren haben. Angaben darüber fand ich bei 127 Verheirateten, von denen 21 kinderlos waren. Einschließlich einer Ledigen hatten also 107 Frauen geboren, 50 nicht geboren. Das entspricht einem Prozentsatz von 31,8% (= 50 : 157) Nulliparen ausschließlich der 16,5% auf sterile Ehen Entfallenden. Im Jahre 1934 waren von den Frauen zwischen 25—84 Jahren — entsprechend der Spannweite zwischen unserer jüngsten und ältesten Patientin — 25,2% ledig bei 19,5% kinderlosen Ehen. Es stehen sich also 44,7% Nullipare der Gesamtbevölkerung den 48,3% unseres Materials gegenüber. Allerdings wohnen beiden hier verwandten Elementen einige Fehler inne. Die 22 Verheirateten ohne Angabe könnten das Ergebnis nicht unwesentlich verschieben, außerdem sind die ledigen Frauen der Bevölkerungsstatistik natürlich nicht alle ohne Geburten. Vorläufig werden aber in Deutschland noch keine Zahlen über die Ledigen veröffentlicht, die geboren haben. Bei dem ziemlich hohen Fehlerprozent, der unserem Material gegenüber der Bevölkerungsstatistik anhaftet, muß ich mich deshalb eines Urteils enthalten, ob die Ledigen stärker beteiligt sind. Lediglich eines steht fest, daß im Gegensatz zu Pikkarainen bei uns die sterilen Ehen nicht höher beteiligt sind, als es dem Durchschnitt der Bevölkerung entspricht.

Eine Zusammenstellung der 149 verheirateten Frauen nach der Geburtenzahl zeigt gegen früher eine leichte Verschiebung im Sinne eines Kleinerwerdens der Kinderzahl; Tabelle II gibt darüber Auskunft:

	Keine Kinder in Prozent	1—2 Kind. in Prozent	3—5 Kind. in Prozent	6 u. mehr Kind. in Prozent
Jetziges Material	21 = 14,1	23 = 15,4	54 = 36,2	30 = 20,1
Himmelmann u. L.	11 = 8,0	44 = 22,5	74 = 39,2	62 = 32,5
Volkszähl. 1933	19,5	40,3	50,2	

Recht lückenhaft sind die Angaben über das Stillen. Nur in 102 Fällen ist etwas darüber vermerkt, davon waren 87 Frauen verheiratet. Von den 67 Frauen, die geboren hatten — einschließlich einer Ledigen — hatten 59 gestillt, das sind 88,1 % (88,0 %), während also 8 = 11,9 % (12,0 %) geboren und nicht gestillt hatten. Das Verhältnis der stillenden Frauen zur Gesamtzahl der daraufhin beobachteten beträgt 67 : 102 = 65,7 %. Während des Stillens wurde in 3,4 % d. h. 2 Fällen die Geschwulst zuerst bemerkt. Im Verlauf einer Gravidität, im 4. Monat, trat der Knoten einmal auf, das ist 1,5 % der Frauen, die geboren hatten.

Den Standpunkt unserer Klinik über die Frage „Mammacarcinom und Schwangerschaft" hat Wachsmuth dargelegt. Die Operationsindikation bei derartigen Fällen ist wegen der sehr schlechten Prognose dringend; dazu ist Unterstützung der Operation durch sofortige Unterbrechung der Gravidität unbedingt zu fordern; nur wenn in längstens 4 Wochen die Geburt zu erwarten ist, kann die Frucht ausgetragen werden. Kastration dieser Frauen erscheint ebenfalls indiziert, weil sie die Prophylaxe einer weiteren Gravidität bedeutet und vielleicht noch die postoperative Lebensdauer verlängert.

Auch in unserm Falle bestätigt sich wieder der maligne Verlauf. Es handelte sich um eine 37 jährige Patientin (E. Z., J. Nr. 4674/32) im Stadium Steinthal III. Histologisch war es ein „infiltierendes Carcinom mit ungewöhnlich stark entzündungserregendem Charakter". Dreiviertel Jahre nach der Radikaloperation wurde sie wegen Recidivs bestrahlt, starb aber noch im Monat der Bestrahlung.

Vor der Menopause erkrankten 50 Frauen von 145. Die entsprechende Prozentzahl lautet: 34,5 % (36,4 %). Meist traten nach der Operation die Menses wieder regelmäßig auf, ohne daß ein ungünstiger Einfluß ihrerseits auffiel.

Auf das häufige Vorkommen einer Struma haben schon Himmelmann und Lehmann seiner Zeit hingewiesen.

Beim jetzigen Material ist der Anteil noch gestiegen. In 27 Fällen bestand ein Kropf verschiedener Größe, bei 3 Frauen war früher einmal eine Struma operiert und bei einer bestrahlt worden; ein Mädchen kam 4 Jahre nach der Mammaamputation zur Strumektomie. Es sind also insgesamt 31 Fälle, die 17,2% (11,9%) entsprechen. Der hohe Prozentsatz rührt vielleicht von dem Überwiegen der Eifelbevölkerung bei diesem Material her, haben wir doch während der letzten Jahre in der Klinik mehr Strumen als Mammacarcinome operiert!

Über Schmerzen in der Brust fand ich bei 163 Anamnesen eine Bemerkung. Davon waren in 55 Fällen = 33,7% (41,5%) Schmerzen vor der Klinikaufnahme verzeichnet. Der Charakter des Schmerzes wurde verschieden angegeben: ziehend, stechend, brennend, oder als Druckgefühl. Jedenfalls ist der Prozentsatz recht gering, zumal er noch nicht einmal immer der Anlaß war, den Arzt aufzusuchen.

Weitaus erfreulicher ist die Feststellung des Intervalls zwischen Bemerken des Tumors und Konsultation des Arztes, das sich jetzt gegenüber den Zahlen von Himmelmann und Lehmann deutlich verkürzt hat. Das ist sicherlich auf das Konto der Aufklärungsarbeit zu buchen, die langsam Früchte trägt, wenn auch erfahrungsgemäß die bäuerliche Bevölkerung indolenter ist. Genaue Daten liegen über 177 Patienten vor, da 3 keinen genauen Zeitpunkt angeben konnten. Tabelle III gibt über die Zeit zwischen erstem Bemerken der Tumors und Operation Auskunft.

Tabelle III.

	Absolute Zahl	Prozent	Himmelmann u. Lehmann in Prozent
Bis 4 Wochen	30	16,7	6,0
1—3 Monate	54	30,0	17,1
4—6 „	28	15,6	30,8
7—12 „	39	21,7	24,8
1—2 Jahre	15	8,3	9,8
2—3 „	6	3,3	3,8
über 3 „	5	2,8	5,6
ohne Angabe	3	1,7	2,1
	180		

Der Vermehrung der Patienten, die im ersten Vierteljahr kamen, die Verminderung derjenigen, die länger gewartet haben, ist besonders für die ersten 6 Monate ganz eindeutig. Für diesen wichtigen Zeitraum habe ich auch den „mittleren Fehler der Differenz" berechnet, um sicher zu gehen, daß keine zufälligen Umstände für die Verkürzung des Intervalls der Grund sind.

Differenz der Spalte bis 4 Wochen = 10,7
mittlerer Fehler der Differenz = 3,1, 3x = 9,3
Differenz der Spalte 1—3 Monate = 12,9
mittlerer Fehler der Differenz = 4,2, 3x = 12,6
Differenz der Spalte 4—6 Monate = 15,2
mittlerer Fehler der Differenz = 4,0, 3x = 12,0

Jedesmal zeigt sich also, daß die Differenz größer ist als ihr dreifacher mittlerer Fehler, der höchste Sicherheit für die Genauigkeit der Schlußfolgerung bietet, d. h. daß es keine zufallsbedingte, sondern eine wirkliche Verbesserung ist. Die gleiche Beobachtung machte auch Rosenberger. Innerhalb des ersten halben Jahres kamen 62,3% der Frauen in die Klinik gegenüber 53,9% des vorigen Berichtes. Das sollte ein Ansporn sein, weiterhin die Früherfassung und Frühoperation zu propagieren! Der Durchschnitt der 177 Fälle mit bekanntem Intervall beträgt 8,7 Monate. Es müßte doch erreicht werden können, daß er unter 6 Monaten bliebe. Trotz des früheren Aufsuchens ärztlichen Rates hat die Zahl der beiderseitigen Carcinome zugenommen. Bei 8 Fällen = 4,4% gegen 1,7% der früheren Jahre waren beide Brüste ergriffen, die linke 95 mal, die rechte 77 mal. Es war bei allen Fällen doppelseitigen Carcinoms möglich, anamnestisch die erstbefallene Brust festzustellen; und zwar 100 mal links, 80 mal rechts oder 55,6% (55,8%) : 44,4% (44,2%). Etwas überraschend erscheint das vollkommen übereinstimmende Ergebnis beider Berichtsperioden, zumal die Berechnung des mittleren Fehlers folgendes ergibt: m = ± 3,7%; 3m = 11,1. Da die Differenz 11,2% ist, würde das für ein Überwiegen des linksseitigen Mammacarcinoms sprechen, das außerhalb zufälliger Momente läge. Im allgemeinen wird das nicht anerkannt, aber ich fand auch bei anderen Autoren (Meier, Ganz,

Elvermann), mit Ausnahme von Baatz, die linke Seite häufiger betroffen. Es ist nicht möglich, auf so kleiner Basis bindende Schlüsse zu ziehen, vielleicht beachtet man aber doch das Verhältnis des rechtsseitigen zum linksseitigen Mammacarcinom etwas mehr — meist findet man keine Angaben darüber —, es könnte möglich sein, daß sich doch Unterschiede zeigen, die unsere Kenntnis seiner Biologie zu erweitern vermöchten. Unabhängig davon und bekannt ist die verschiedene Reaktion bei der Bestrahlung, da die Katererscheinungen bei Bestrahlungen der linken Seite infolge der Durchstrahlungen größerer Blutmengen stärker zu sein pflegen. Bei der tangentialen Technik sind diese Nebenwirkungen geringer (Glauner).

Die Lokalisation des Tumors auf die einzelnen Quadranten beider Brüste zeigt die Tabelle IV. Sie zeigt (s. S. 48 u. 49), daß im großen und ganzen das Verhältnis der einzelnen Quadranten unter sich das nämliche geblieben ist. In den höheren Angaben des zentralen bezw. diffusen Tumors bei Himmelmann und Lehmann dürften unsere Fälle stecken, bei denen der spezielle Brustbefund die genaue Lokalisation nicht entnehmen ließ. Die Bevorzugung der beiden äußeren oberen Quadranten ist noch etwas stärker ausgeprägt: 38,9% (29,5%).

Tabelle IV.

Lokalisation des Tumors.

Rechts	Absolut	Himmelmann u. Lehmann in Prozent	in Prozent
Oberer äußerer Quadrant	33	18,3	12,9
Unterer „ „	12	6,7	2,4
Oberer innerer „	5	2,8	4,7
Unterer „ „	./.	./.	1,7
Beide obere Quadranten	5	2,8	4,7
Beide untere „	1	0,6	1,3
Beide äußere „	4	2,2	3,8
Beide innere „	1	0,6	0,4
Zentral od. alle „	6	3,3	11,5
Ohne genaue Angaben	13	7,2	./.
	80	44,4	

Links

	Absolut	Himmelmann u. Lehmann in Prozent	Himmelmann u. Lehmann in Prozent
Oberer äußerer Quadrant	37	20,6	17,1
Unterer „ „	13	7,2	4,3
Oberer innerer „	12	6,7	4,7
Unterer „ „	4	2,2	1,7
Beide obere Quadranten	9	5,0	4,7
Beide untere „	3	1,7	2,6
Beide äußere „	1	0,6	3,8
Beide innere „	./.	./.	1,3
Zentral od. alle „	6	3,3	15,8
Ohne genaue Angaben	15	8,3	./.
	100	55,6	

In 32,2% (21,8%) bestand Hochstand der Mamille, in 40,0% (41,0%) war die Mamille eingezogen. In einem Falle war die Mamille infolge Ulceration nicht mehr erkennbar.

Ulceration zeigten 20,0% (20,9%) der Fälle, teilweise bestanden Ulcerationen schon über ein Jahr.

Eine Sekretion der erkrankten Brust bestand in 9 Fällen, und zwar war sie bei 7 Frauen blutig. In einem Falle bestand sie schon seit über 4 Jahren, bei einer andern Patientin trat sie nur zur Zeit der Periode auf. Zum Vergleich die Prozentzahlen gegenüber der früheren Arbeit: 5,0% Sekretion; 3,9% (1,3%) blutende Mamma. Über den größten Teil dieser Frauen hat Herr Prof. von Redwitz schon vor einigen Jahren berichten lassen (Diss. Engendahl 1934). Hinsichtlich der Therapie steht er auf dem Standpunkt, — bei Klages fand ich ungefähr dieselbe Ansicht — daß zunächst der Charakter der zugrundeliegenden Brustdrüsenveränderung durch eine ausgedehnte Probeexcision geklärt wird. Am besten bewährt sich die von Schultz-Brauns am hiesigen Pathologischen Institut angegebene Schnelldiagnose. Beim leisesten Verdacht einer malignen Entartung muß die Radikaloperation gefordert werden. Bei Frauen über 40 Jahren erscheint in jedem Falle dieses Verfahren angezeigt, weil die Probeexcision oder die histologische Untersuchung die Stelle der beginnenden Malignität nicht erfassen könnte. Das haben uns

nicht weniger als 2 dieser Fälle bewiesen, bei denen trotz der histologischen und klinischen Benignität einige Zeit später Metastasen bezw. ein carcinomatöses Narbenrecidiv auftraten.

Damit käme ich zur Frage der Entartung gutartiger Tumoren oder tumorähnlicher Veränderungen der Brust. Wir sind in der Lage, fast über sämtliche bei uns operierten Mammacarcinome einen genauen histologischen Befund zu besitzen. Dieser stützt sich meist auf die erste Schnelldiagnose sowie auf die später erfolgte genauere Untersuchung des Operationspräparates. Ein histologischer Bericht fehlt bei 2 Fällen und über 27 von den 28 Inoperablen, sodaß 151 Präparate untersucht wurden. Unter diesen ist 24 mal das gleichzeitige Bestehen einer gutartigen Erkrankung (Fibrosis, Polyadenom etc.) erwähnt, davon ausdrücklich 2 mal die mikroskopisch erkennbare Entartung eines Adenoms und 2 mal eines Zystadenoms. Auf die Gesamtzahl der histologisch untersuchten Fälle berechnet, ergibt das einen Prozentsatz von 15,9% des Gesamtmaterials. Von diesen 24 Fällen waren 13 schon so weit differenziert, daß sie einem bestimmten Carcinomtyp zugeordnet werden konnten.

Im folgenden gebe ich eine Übersicht über das Verhältnis der häufigsten histologischen Formen zueinander:

Tabelle V.

Ca. scirrhosum	48
Ca. simplex	29
Ca. scirrh. + Ca. medull. (Mischformen)	25
Ca. medullare	21
Ca. adenomatosum	6
Ca. gelatinosum	2
Einzelformen	20
Nicht untersucht	29
	180

In der Rubrik „Einzelformen" sind die 11 Fälle aufgeführt, bei denen sich eine gutartige Erkrankung mit einem Carcinom ohne bestimmbare histologische Charakterisierung zusammenfand, ferner ein Erysipelas carcinomatosum,

ein Paget-Carcinom, zwei intracanaliculär wachsende Formen, 2 mal ist das starke Hervortreten entzündlicher Erscheinungen hervorgehoben, 1 mal ist „Carcinom mit Nekrosen und Vorwachsen in die Gefäße“ angegeben, je 1 mal handelt es sich um eine Mischform zwischen adenomatösen und scirrhösen Anteilen und um „Carcinomreste in schwieligem Gewebe“ nach Vorbestrahlung.

Zum Vergleich mit anderen Autoren habe ich auch unser Material auf die Überlebensdauer der einzelnen Carcinomformen untersucht und erhielt das in Tabelle VI wiedergegebene Ergebnis.

Tabelle VI.

Überlebensdauer der einzelnen Carcinomformen

3-Jahresresultat

	Fälle	Stad. I	II	III	Absolut	in Prozent
Ca. scirrhos.	48	5	14	3	22	45,8
Ca. simplex	29	6	7	3	16	55,2
Ca. scirrh. + med.	25	1	9	—	10	40,0
Ca. medull.	21	3	9	—	12	57,1
Ca. adenomat.	6	2	3	—	5	83,3
Ca. gelatinos.	2	1	1	—	2	100,0
Einzelformen	20	6	4	—	10	50,0

5 Jahresresultat

	Fälle	Stad. I	II	III	Absolut	in Prozent
Ca. scirrhos.	48	2	7	1	10	20,8
Ca. simplex	29	2	5	1	8	27,6
Ca. scirrh. + med.	25	—	4	—	4	16,0
Ca. medull.	21	3	7	—	10	47,6
Ca. adenomat.	6	2	1	—	3	50,0
Ca. gelatinos.	2	1	—	—	1	50,0
Einzelformen	20	5	1	—	6	30,0

Die Heilungskurve verläuft also vom seltenen Gallertcarcinom — dessen langsame Ausbreitung und relativ gute Prognose als gesichert gelten kann (Cheatle und Cutler) — und vom Adenocarcinom über das medulläre und einfache zum scirrhösen Carcinom. Am schlechtesten schneiden die Mischformen mit teils scirrhösem, teils medullärem Bau ab, während über die „Einzelformen“ keine Aussage

zu machen ist, da ihre gute Position nur durch die größere Anzahl der beginnenden Carcinome bedingt ist. Irgend etwas Besonderes möchte ich aus dieser Aufstellung nicht herauslesen, wenn sie sich auch in den Rahmen anderer Beobachter gut einfügen läßt, wie der folgende Vergleich in Tabelle VII zeigt.

Tabelle VII.

	Eigen. Mat. in Prozent	Meier in Prozent	Hintze in Prozent
1. Ca. gelatinos.	50,0	50,0	83,3
2. Ca. adenomat.	50,0	50,0	43,4
3. Ca. medull.	47,6	33,0	39,5
4. Ca. simplex	27,6	18,0	?
4. Ca. scirrhos. + Mischformen	20,8	0	26,7

Bei Anschütz und Siemens verläuft die entsprechende Kurve vom Adenocarcinom über das solide und scirrhöse Carcinom zum medullären.

Die Übereinstimmung unseres Materials mit dem von Meier und Hintze ist überraschend. Die Reihenfolge ist stets die gleiche, sodaß es doch nicht ganz unberechtigt erscheint, gelegentlich die histologische Struktur mit in die Prognose einzubeziehen, zum mindesten was die Extreme angeht. Mit der notwendigen Einschränkung, auf die auch Haagensen hinweist, ist man berechtigt, bei gleichem klinischen Befund einem Adenocarcinom eine bessere Heilungsaussicht zu geben als einem scirrhösen.

Operationsmethode ist die Rotter'sche geblieben, in einem Falle wurde gleichzeitig eine Supraclaviculardrüsenausräumung vorgenommen. Meist konnte die Wunde primär geschlossen werden, in 5 Fällen war eine größere Plastik notwendig (3 mal Zyklopenplastik nach Payr und 2 mal Lappenverschiebung nach Kleinschmidt), bei 22 Fällen wurde der Defekt nach Thiersch gedeckt. In 1 Falle wurde nach Zyklopenplastik gethierscht, in 1 weiteren Falle war ein Entlastungsschnitt mit Thierschung nötig. Insgesamt wurden also bei 27 Fällen Plastiken ausgeführt, das sind 17,8% (14,4%) der Operierten.

Bei der Gruppierung des Materials in einzelne Stadien konnte ich mich auf die Einteilung nach Steinthal beschränken. Sie bietet einen genügenden prognostischen Anhalt. Die Einteilung nach Jüngling ist sicher präziser, hat aber vor allem 2 Nachteile: sie ist nur bei operierten Fällen anwendbar, und häufig läßt sich die erforderliche eingehende Durchmusterung des Operationspräparates aus Zeit- und Personalmangel nicht durchführen. In der neueren Literatur hat die Steinthal'sche Graduierung wieder mehr Eingang gefunden. Sie steht auch der Jüngling'schen nicht nach, wenn man die Zuteilung zu den einzelnen Gruppen mit Unterstützung der mikroskopischen Untersuchung vornimmt. Dieses Verfahren scheint sich, soweit ich übersehen kann, besonders in Amerika eingebürgert zu haben. Die Gynäkologen verlangen überhaupt die Einteilung des Materials nur nach dem klinischen Untersuchungsbefund. Obwohl ich zugebe, daß sich das nicht ohne weiteres auf das Mammacarcinom übertragen läßt, scheint mir das Steinthal'sche Schema — mit den beiden Hilfsmitteln des Operationsbefundes und der mikroskopischen Untersuchung vereinigt — ein mindestens so genauer Gradmesser für die Prognose zu sein wie jede andere Einteilung, — vorausgesetzt, daß sie gewissenhaft angewandt wird.

In vielen Fällen brauchte ich keine retrograde Zuteilung in die einzelnen Stadien vorzunehmen, weil sie schon im Operationsbericht oder bei der Diagnose auf dem Krankenblatt angegeben waren. Sie geht aus Tabelle VIII hervor.

Tabelle VIII.

Stadieneinteilung.

Stadium	3 Jahre	5 Jahre	Himmelmann u. L.
I	30 = 16,6%	21 = 15,9%	21,7% (3 Jahre)
II	91 = 50,6%	64 = 48,5%	51,3% „
III	59 = 32,8%	47 = 35,6%	27,0% „
	180	132	

Die Zusammensetzung des Materials hat sich nicht wesentlich geändert, wenn auch das Stadium III zu Ungunsten des Stadiums I zugenommen zu haben scheint. Nun weist

Anschütz darauf hin, daß man unter Berücksichtigung der tatsächlichen Verhältnisse das I. Stadium nicht höher als mit 5-10% des Gesamtmaterials ansetzen könne; wenn sein Anteil größer sei, beruhe es auf einer Fehleinteilung, die sich später in einer nicht hundertprozentigen Überlebensdauer ausdrücke. Unter diesem Gesichtspunkt betrachtet, scheint mir das jetzige Verhältnis eher der Wirklichkeit zu entsprechen. Von den 180 Frauen wurden 28 nicht operiert und 13 nur palliativ behandelt, insgesamt waren also 22,8% nicht mehr radikal operabel. Wenn man die 5 Fälle abzieht, die aus allgemeinen Gegenindikationen (Herz, Alter, Lungentuberkulose) nur exstirpiert wurden, ist das Verhältnis $36 : 180 = 20{,}0\%$, das den 18,9% der früheren Arbeit näherkommt. Im übrigen wurde bei ulcerierten und dicht vor dem Durchbruch stehenden Carcinomen zur Vermeidung einer Verjauchung eine Palliativoperation vorgenommen, deren Umfang sich nach dem jeweiligen Befund richtete. Bei 4 Fällen, bei denen Radikaloperation ausgeführt wurde, wurde die Radikalität schon makroskopisch bezweifelt; in einem Falle ist es sogar histologisch sichergestellt, daß das Carcinom noch über die Grenzen des Operationspräparates hinausreichen mußte!

Trotz der geringen Zunahme der primär Inoperablen muß erwähnt werden, daß im allgemeinen die Operationsindikation sehr weit gestellt wurde aus dem Gedanken heraus, vielleicht noch eine Heilung oder längere Überlebensdauer zu erreichen. Das drückt sich auch in der Operationsmortalität aus. Die Operationsmortalität braucht nicht das Zeichen einer mangelhaften operativen Technik zu sein, ist es in den meisten Fällen auch garnicht, sondern ist Ausdruck einer zu weiten Indikationsstellung. Ich gebe zunächst eine Übersicht über die 180 Erstbehandelten nach den angewandten Behandlungsmethoden (Tabelle IX). Bei der Gruppe der palliativ Operierten habe ich diejenigen 8 Fälle aufgeführt, die auf Grund des lokalen Befundes dieser Maßnahme unterworfen wurden, während bei den Exstirpierten die 5 aus allgemeinen Gegenindikationen nicht Operierten eingeteilt sind, um eine bessere Übersicht über die lediglich durch das Carcinomstadium bedingte Einteilung zu erhalten. 2 Frauen haben die Operation verweigert.

Tabelle IX.

	Absolut	in Prozent	
Radikaloperiert	74	41,1	49,4 (58,9)
Radikalop. u. Recidivbestrahlt	15	8,3	
Radikalop. u. nachbestr.	45	25,0	(17,1)
Praeoperativ bestrahlt	4	2,2	(0,9)
Palliativoperiert	8	4,4	(4,7)
Exstirpiert	6	3,3	(4,3)
Inoperabel	28	15,6	(8,5)
davon incurabel	8	4,4	(3,0)
	180		

Es stehen also 138 der Radikaloperation unterworfene Patienten, das sind 76,7% (76,9%), den 42 nicht Radikaloperierten gegenüber. Vom prognostischeu Standpunkt aus gesehen ist das Material zweifellos schlecht. So haben Hintze, Anschütz u. a. ein Verhältnis der Operablen zu den Inoperablen wie 10 : 1, während das unsrige 10 : 2 beträgt! Entsprechend ist der hohe Prozentsatz der im Stadium III zur Behandlung gekommenen Fälle, der ein Drittel der Gesamtheit ausmacht, sodaß der Versuch einer möglichst weitgestellten Operationsindikation gerechtfertigt erscheint. Allerdings gibt folgendes zu denken:

Von den 28 Nurbestrahlten oder überhaupt nicht mehr Behandelten starben innerhalb des ersten Jahres nach Behandlungsbeginn 13 = 46,4% Frauen, während von den 26 Radikaloperierten des Stadiums III, die immerhin in einem besseren Zustand kamen, nach einem Jahr schon 73,1% gestorben waren. Auch Portmann und der von ihm zitierte Gottesmann sind der Ansicht, daß eine Operation in zu weit fortgeschrittenem Stadium häufig das Ende beschleunigt. Danach wäre doch zu überlegen, ob nicht durch Palliativmaßnahmen die Lebensdauer dieser fortgeschrittenen Fälle eher verlängert werden könnte.

Die Operationstodesfälle verteilen sich auf die einzelnen Behandlungsgruppen:

Radikaloperierte 6 (Pneumonie, Embolie, diabetisches Coma)
Palliativoperierte 2 (Pneumonie)
Exstirpierte 1 (Schock eine Stunde p. op.)

Das entspricht einer Operationsmortalität von 5,0% (2,9%), für die Radikaloperation allein allerdings nur 4,4%. Ähnlich hohe Zahlen haben noch Meier mit 5,3%, Baatz mit 4,0%; im Durchschnitt schwankt sie bei größeren Kliniken um 3%.

Es dürfte ein Vorzug dieser Aufstellung sein, daß über sämtliche Patienten Nachricht erhalten werden konnte; es ist also keiner verschollen. Die Verläßlichkeit der Ergebnisse wird durch den Fortfall der Verschollenen nicht unwesentlich erhöht, sind doch selbst die 2,9% bei Himmelmann und Lehmann als niedrig zu bezeichnen. Den niedrigsten Prozentsatz fand ich bei Jessop mit 0,5% und Anschütz und Siemens mit 1,7%; im allgemeinen beträgt er um 5%.

Ich bin so vorgegangen, daß ich zuerst vom zuständigen Standesamt Auskunft einholte, ob die betreffende Frau noch lebte, andernfalls ließ ich mir Sterbedatum und amtliche Todesursache mitteilen. Auf diese Weise wurde bei etwa kürzlich erfolgtem Tode den Angehörigen eine Erinnerung daran erspart und eine vielleicht mögliche Einstellung gegen die Klinik vermieden. Wenn die Frau noch lebte, habe ich mich mit ihr in Verbindung gesetzt. So sind mit zwei Ausnahmen nur amtliche Unterlagen über die Todesursache verwertet. Ungefähr Dreiviertel der Überlebenden konnten nachuntersucht werden, bei den übrigen stützen sich die Angaben auf einen genauen Fragebogen — im wesentlichen demjenigen von Himmelmann und Lehmann folgend — oder auf Angaben des zur Zeit behandelnden Arztes.

Die intercurrent Verstorbenen sind entsprechend den statistischen Richtlinien als Carcinomtodesfälle gerechnet. Dem Vorbild der meisten anderen Autoren folgend habe ich aber die jenseits der 5-Jahresgrenze intercurrent Gestorbenen als den betreffenden Zeitraum symptomlos erlebt angesehen. Dazu glaube ich umso mehr berechtigt zu sein, als ich durchweg eine sehr genaue und zutreffende Mitteilung der Todesursache feststellen konnte. Selbst bei den später als 5 Jahre Gestorbenen wurde das zugrundeliegende Mammacarcinom mehrfach angegeben. Diese Fälle wurden als mit Recidiv überlebend gerechnet, falls ihr Zustand 5 Jahre nach der Operation nicht gerade als klinisch recidivfrei bekannt war. Aufschlußreich für die Verläßlichkeit

der Angaben sind die mir mitgeteilten Todesursachen:

Es starben intercurrent		in den ersten 3 Jahren:		14	Patienten,
„	„	„	zwischen 3-5	„ 0	„
„	„	„	später als 5	„ 10	„
„	„	am Carcinom	„ „ 5	„ 6	„

Interessant ist die Genauigkeit der Diagnosen des Zeitraumes zwischen 3-5 Jahren, während anscheinend in der ersten Zeit vielfach noch die Angabe entsprechend der den Angehörigen mitgeteilten Todesursache gemacht wurde oder bei lokal nicht manifestem Recidiv kaum an den wirklichen Grund gedacht wurde; das gleiche dürfte für die späteren Jahre gelten.

Bei der Angabe der Resultate sind für die Hauptgruppen sowohl die Überlebenden wie die klinisch Symptomfreien aufgeführt. Selbstverständlich sind die früher dargelegten Grundsätze zur Aufstellung einer Erfolgsstatistik befolgt. Dabei muß ich betonen, daß das 3-Jahresresultat nur zum Vergleich mit anderen Berichten, besonders mit dem vorherigen Material unserer Klinik benutzt wird, ohne ihm irgendwelche Bedeutung für die „Dauerheilung" beizumessen. Gerade beim Brustkrebs, dessen Recidive manchmal 20 und noch mehr Jahre nach der Operation auftreten, ist dieser Begriff am wenigsten berechtigt. Besser ist statt seiner die von Jüngling geprägte Bezeichnung der „Leistungsziffer" zu gebrauchen. Wir sprechen von einer klinischen Symptomfreiheit, für die als unterste Grenze eine fünfjährige Beobachtung unbedingt zu fordern ist. Darauf machte schon vor 10 Jahren von Redwitz[1]) aufmerksam, daß bei einer durchschnittlichen Krankheitsdauer von 3,5 Jahren bei Unbehandelten die 3-Jahresziffern keine befriedigende Auskunft über die therapeutische Leistung zu geben vermögen. Selbst die fünfjährige Beobachtung ist noch problematisch; erkranken doch noch jenseits dieser Grenze etwa ein Drittel der nach 5 Jahren symtomfreien Patienten (Meier, Hintze)!

Mathews fand fast bei sämtlichen zwischen 5 und 10 Jahren nach der Operation Verstorbenen als Ursache Folgen des früheren Mammacarcinoms. Von Anschütz wird der

1] Auf Grund der Zahlen, die Lane-Claypon angab.

Begriff der „Recidivfreiheit“ abgelehnt; nicht mit Unrecht, denn die Überlebensdauer ist objektiver. Deshalb bin ich auch nur bei den größeren Behandlungsgruppen dieser Forderung Jünglings gefolgt, soweit es möglich war; bei den späteren Berechnungen habe ich mich allein an die Überlebensdauer als Maß des Behandlungserfolges gehalten.

Als Beginn der Behandlung wurde der Tag der Operation gewählt, bei Nichtoperierten die erste Bestrahlung.

Absolute Leistungsziffer.

Gesamtzahl der in der Klinik während der Berichtsperiode zur Beobachtung gekommenen Fälle: 180 für die dreijährige, 132 für die fünfjährige Leistungsziffer. Tabelle X veranschaulicht das Ergebnis.

Tabelle. X.

	Fälle	Symtomfrei Überlebende in Prozent	Mit Recidiv Überlebende in Prozent
3 Jahre	180	51 = 28,3	80 = 44,4
5 Jahre	132	35 = 26,5	44 = 33,3

Das Ergebnis in den einzelnen Stadien zeigt Tabelle XI.

Tabelle. XI.

Stad. I	Recidivfrei in Prozent	Überlebend in Prozent	Himmelmann u. L. in Prozent
3 J.	30 : 21 = 70,0	30 : 25 = 83,3	75,0
5 J.	21 : 13 = 61,9	21 : 15 = 71,4	62,5
Stad. II			
3 J.	91 : 31 = 34,1	91 : 48 = 52,7	32,1
5 J.	64 : 21 = 32,8	64 : 27 = 42,2	22,5
Stad. III			
3 J.	59 : 2 = 3,4	59 : 7 = 11,9	7,6
5 J.	47 : 1 = 2,1	47 : 2 = 4,3	4,3

Ein Vergleich der recidivfreien Fälle mit der früheren Arbeit läßt sich nicht durchführen, da dort nur die Überlebenden angegeben sind. Sie zeigen aber gegenüber dem heutigen Ergebnis besonders im Stadium II wesentlich geringere Werte, die man wohl auf die Fortschritte in der Therapie beziehen muß, da das frühere Material bis 1906

zurückreicht. Ob das stimmt, wird eine Übersicht der Ergebnisse nach den verschiedenen Behandlungsarten noch besser klären können (Relative Leistungsziffern).

Tabelle XII.

	Radikal-Operierte	Radikal-Op. u. Nachbestrahlung	Praeop.-Bestrahlte u. Radikaloperation
Stad. I	in Prozent	in Prozent	in Prozent
3 J.	20:18 = 90,0 (73,5)	7: 6 = 85,7 (100,0)	./.
5 J.	13:10 = 76,9 (66,6)	6: 5 = 83,3 (50,0)	./.
Stad. II			
3 J.	50:27 = 54,0 (34,7)	31:17 = 54,8 (25,9)	3:1 = 33,3 (100,0)
5 J.	39:16 = 41,0 (22,5)	20: 8 = 40,0 (18,2)	3:1 = 33,3 (100,0)
Stad. III			
3 J.	19: 2 = 10,5 (7,1)	7: 1 = 14,3 (28,6)	1:0 = 0 (./.)
5 J.	16: 0 = 0 (7,7)	6: 1 = 16,7 (0)	1:0 = 0 (./.)
Gesamt			
3 J.	89:47 = 52,8 (42,5)	45:24 = 53,3 (32,4)	4:1 = 25,0 (100,0)
5 J.	68:26 = 38,2 (34,6)	32:14 = 43,8 (16,7)	4:1 = 25,0 (100,0)

	Exstirpiert	Palliativoperiert	Inoperabel
Stad. I	in Prozent	in Prozent	in Prozent
3 J.	3:1 = 33,3 (71,4)	./.	./.
5 J.	2:0 = 0 (57,1)	./.	./.
Stad. II			
3 J.	./.	./.	6:3 = 50,0 (0)
5 J.	./.	./.	2:2 = 100,0 (0)
Stad. III			
3 J.	3:2 = 66,6 (./.)	8:1 = 12,5 (7,1)[1]	22:1 = 4,5 (0)
5 J.	3:1 = 33,3 (./.)	8:0 = 0 (7,1)	13:0 = 0 (0)

1) Nach den Zahlen der früheren Arbeit selbst errechnet.

Wenn ich zunächst die letzten 3 Gruppen bespreche, unterscheiden sich unsere Exstirpierten in ihrer Zusammensetzung recht erheblich von den früheren und erklären damit den Gegensatz der Ergebnisse.

Bei Himmelmann und Lehmann handelte es sich um 10 Fälle beginnenden Carcinoms, bei denen vor der Operation die Diagnose nicht feststand und nacher von einem weiteren Eingriff abgesehen wurde, während es bei unseren 6 Fällen mit einer Ausnahme mehr eine palliative Maßnahme wegen

des hohen Alters war; das läßt auch ihr Durchschnittsalter von 67,5 Jahren ersehen.

Die auf Grund des örtlichen Befundes nur palliativ Operierten 8 Fälle sind mit einer Mortalität von 25% belastet, die die Unmöglichkeit einer größeren Operation zeigt; sie befanden sich alle im Stadium III. In der Gruppe der nicht mehr Operierten und lediglich Bestrahlten bezw. incurablen Fälle fällt das Stadium II auf. Der Grund dafür liegt in der Tatsache, daß es sich um die beiden Operationsverweigerer handelt. Die eine ist auswärts operiert, anscheinend symptomfrei — eine genaue körperliche Untersuchung wurde nicht gestattet —, die andere liegt nach ärztlichem Bericht zur Zeit in moribundem Zustand in einem Krankenhaus der Umgebung; sie verließ damals die Klinik, während ihr Diabetes eingestellt wurde.

Das Material der anderen Autoren ist gerade bei diesen Inoperablen prognostisch recht unterschiedlich, weil seine Zusammensetzung von der Operationsindikation abhängt. Das beweisen auch die Ergebnisse. Weißwange hat bei 40 inoperablen Fällen 22,5% Überlebende nach 5 Jahren, Wintz bei über doppelt so viel Patienten 12,3%, Hintze 6,1%, Glauner 10% nach 4 Jahren. Das Züricher Institut (Schinz) bringt es mit seinem anscheinend recht schlechten Material auf 5%, ebenso Anschütz und Siemens, während in mehreren Kliniken überhaupt kein Fall die 5-Jahresgrenze erreicht (Haas, Thiemann, Elvermann u. a.).

Das Hauptinteresse beansprucht die Gruppe der radikal operierten Fälle.

Bei den 4 Vorbestrahlten handelt es sich nur in einem Falle um eine Vorbestrahlung im heute üblichen Sinne, der uns nach auswärtiger Bestrahlung zur Operation eingewiesen wurde. Die restlichen 3 Frauen erhielten einige Tage vorher 60—70% HED, kamen also vor Auswirkung der Bestrahlung zur Operation. Es war ein auf Anregung von Herrn Prof. Naegeli begonnener Versuch, der aber nicht fortgesetzt wurde. Ich will auch sie im folgenden nicht berücksichtigen, da uns am meisten die Frage interessiert, ob die ungünstige Wirkung der prophylaktischen Nachbestrahlung auch beim jetzigen Material bestehen geblieben ist.

Unsere Bestrahlungsmethode hat gewechselt. Bis zum Juni 1930 wurde nach den Kieler Angaben bestrahlt, seitdem nach Holfelder, da von den meisten der tangentiale Strahlenverlauf als besser angesehen wird (Jüngling, Anschütz u. a.). Es wurde so vorgegangen, daß die 1. Serie mit 100—115% HED Herddosis in 2—3 Tagen verabreicht wurde, die 2. Serie mit 80—90% HED durchschnittlich 7—10 Wochen später, die 3. Serie nach gleichem Intervall mit etwas geringerer Dosis, und die nächsten Bestrahlungen folgten nach 3—6 monatigen Zwischenräumen mit einer Herddosis von etwa 50% HED. Verschiedentlich wurde nach 7—10 Tagen nach Pfahler aufgesättigt. Der früheste Beginn der Nachbestrahlung war 10 Tage nach der Operation, das längste Intervall betrug 12 Wochen, meist zwischen 2—4 Wochen.

Unter dem Eindruck der Ergebnisse von Himmelmann und Lehmann wurde natürlich von einer prinzipiellen prophylaktischen Nachbestrahlung in den folgenden Jahren abgesehen und meist erst beim Auftreten eines Recidivs bestrahlt. Neuerdings hat sich Herr Prof. von Redwitz auf Grund der zahlreichen Arbeiten über eine Verbesserung des Operationsergebnisses durch die Nachbestrahlung entschlossen, einige Jahre wieder systematisch nachzubestrahlen, um an größerem Material ihren tatsächlichen Wert prüfen zu können. Infolgedessen ist das Verhältnis unserer nur radikal Operierten zu den Operierten und Nachbestrahlten rund 2 : 1 (89 : 45 Fälle).

Ich wies schon einmal auf die Schwierigkeiten hin, die sich durch unser vorwiegend ländliches Patientenmaterial ergeben. Nicht alle Patientinnen wurden vollständig nachbestrahlt, wenn ich drei Serien als Mindestzahl für eine prophylaktische Nachbestrahlung ansetze. Trotz großen Entgegenkommens der Klinik scheiterte sie oft an finanziellen Schwierigkeiten, vielfach war es auch die Indolenz, die die Frauen bei erträglichem Allgemeinbefinden fortbleiben und erst beim Auftreten von Beschwerden wiederkommen ließ, die nur zu häufig auf schon vorhandenen Metastasen beruhten. Auch Bruttin klagt bei seinen Patienten darüber.

Von den 45 Bestrahlten sind 13 nach der früheren Kieler Technik, 24 nach Holfelder, 8 unvollständig bestrahlt. Ich

habe, um allen vermeidbaren Fehlern aus dem Wege zu gehen, beides getan und die Ergebnisse in den beiden anschließenden Tabellen gegenübergestellt.

Tabelle XIII zeigt eine Übersicht über die Nachbestrahlten nach Technik und Dosierung, in Tabelle XIV ist die Zuteilung der unvollständig Bestrahlten zu den nur Operierten durchgeführt.

Tabelle XIII.

Stad. I	Gesamt in Prozent	Alte Technik in Prozent	Tangentiale Technik in Prozent	Unvollständig Bestrahlte in Prozent
3 J.	7 : 6 = 85,7	2 : 2 = 100,0	4 : 3 = 75,0	1 : 1 = 100,0
5 J.	6 : 5 = 83,3	2 : 2 = 100,0	3 : 2 = 66,6	1 : 1 = 100,0
Stad. II				
3 J.	31 : 17 = 54,8	9 : 6 = 66,6	16 : 8 = 50,0	6 : 3 = 50,0
5 J.	20 : 8 = 40,0	9 : 5 = 55,6	7 : 2 = 28,6	4 : 1 = 25,0
Stad. III				
3 J.	7 : 1 = 14,3	2 : 1 = 50,0	4 : 0 = 0	1 : 0 = 0
5 J.	6 : 1 = 16,7	2 : 1 = 50,0	3 : 0 = 0	1 : 0 = 0

In der folgenden Tabelle ist die letzte Rubrik der unvollständig Bestrahlten zu den lediglich Operierten gerechnet und mit den vollständig Bestrahlten ohne Rücksicht auf die Technik verglichen.

Tabelle XIV.

Stad. I	Nur Operierte in Prozent	Operierte u. Nachbestrahlung in Prozent
3 J.	21 : 19 = 90,5 (90,0)	6 : 5 = 83,3 (85,7)
5 J.	14 : 11 = 78,6 (76,9)	5 : 4 = 80,0 (83,3)
Stad. II		
3 J.	56 : 30 = 53,6 (54,0)	25 : 14 = 56,0 (54,0)
5 J.	43 : 17 = 39,5 (41,0)	16 : 7 = 43,8 (40,0)
Stad. III		
3 J.	20 : 2 = 10,0 (10,5)	6 : 1 = 16,7 (14,3)
5 J.	17 : 0 = 0 (0)	5 : 1 = 20,0 (16,7)
Gesamt		
3 J.	97 : 51 = 52,6 (52,8)	37 : 20 = 54,1 (53,3)
5 J.	74 : 28 = 37,8 (38,2)	26 : 12 = 46,2 (23,8)

Man sieht, daß sich bei Zuteilung der unvollständig Bestrahlten zu den nur Operierten zwar eine etwas größere Differenz zugunsten der Nachbestrahlten ergibt, aber auch dieses Resultat liegt noch immer deutlich innerhalb des einfachen Fehlers, der über 11% beträgt!

Ich kann deshalb unbeschadet des Gesamtresultates die nachbestrahlten Fälle einheitlich zusammenfassen und stelle sie zur Klärung und besseren Übersicht noch einmal nebeneinander, nachdem ich den mittleren Fehler für alle Zahlen ausgerechnet habe.

Tabelle XV.

Stad. I	Nur Radikal-Operierte in Prozent	Radikalop. u. Nachbestrahlg. in Prozent	Entsprechende Ergebnisse Himmelmann in Prozent	Lehmann in Prozent
3 J.	90,0 ± 6,3	85,7 ± 11,1	73,5 ± 7,3	100,0 ± 3,6[1])
5 J.	76,9 ± 10,5	83,3 ± 12,4	66,6 ± 8,1	50,0 ± 7,1
Stad. II				
3 J.	54,0 ± 6,8	54,8 ± 8,5	34,7 ± 5,5	25,9 ± 8,0
5 J.	41,0 ± 7,6	40,0 ± 10,2	25,0 ± 5,5	18,2 ± 7,7
Stad. III				
3 J.	10,5 ± 6,5	14,3 ± 11,1	7,1 ± 6,2	28,6 ± 14,3
5 J.	0 ± 0,6[1])	16,7 ± 12,4	7,7 ± 6,7	0 ± 1,1[1])
Gesamt				
3 J.	52,8 ± 5,2	53,3 ± 7,2	42,5 ± 4,5	32,4 ± 7,4
5 J.	38,2 ± 5,8	43,8 ± 8,4	34,6 ± 4,6	16,7 ± 6,5

[1]) Durch Verwendung der verbesserten Formel $\frac{z+1}{n+2}$ erhalten (s. S. 37)

Beim Vergleich zwischen Nuroperierten und Operierten mit Nachbestrahlung weist Hintze daraufhin, daß die Operationstodesfälle eigentlich abzuziehen seien, weil sie bei der zweiten Gruppe von vorneherein fortfallen. Das Gesamtresultat der lediglich Operierten würde dadurch auf 56,6% bezw. 40,6% erhöht und so der Unterschied gegenüber den Nachbestrahlten noch geringer.

Aber auch ohne das läßt ein Blick erkennen, daß das Ergebnis beider Gruppen praktisch gleich ist, sodaß sich sogar die Errechnung des mittleren Fehlers der Differenz

erübrigt. Im Stadium II, allgemein als das Bewährungsgebiet der Nachbestrahlung geltend, beträgt der Unterschied 1%! Ebenso liegen die Zahlen im Stadium I innerhalb des mittleren Fehlers und nur das 5-Jahres-Ergebnis des III. Stadiums scheint eine Ausnahme zu machen. Aber auch das geht nicht über den doppelten mittleren Fehler der Differenz (M_{diff} = + 12,5%) hinaus, sodaß die kleine Zahl der Fälle die Ursache für die anscheinend größeren Heilungsaussichten des Stadiums III durch die Nachbestrahlung ist. Ich möchte bei dieser Gelegenheit übrigens auf die Wichtigkeit der Berechnung des mittleren Fehlers hinweisen, beweist er hier doch, daß man selbst aus einem Unterschied von über 16% nicht immer Schlüsse auf eine Verbesserung des Ergebnisses ziehen kann!

Genau so wenig war es möglich, eine Überlegenheit der Nachbestrahlung durch die Bestimmung der durchschnittlichen postoperativen Lebensdauer nachzuweisen. Sie beträgt für die lediglich Operierten 20,0 Monate, für die Operiert-Nachbestrahlten 20,2 Monate. Sie ist also praktisch gleich.

Zur Vervollständigung schließe ich auch für die inoperablen Fälle und das Gesamtmaterial die durchschnittliche Lebensdauer seit Behandlungsbeginn an. Inoperable : 11,5 Monate, sämtliche Erstbehandelte 17,7 Monate. (Meier gibt 1,14 Jahre an, Steinthal 22,5 Monate, Berger 28 Monate und für seine Fälle des III. Stadiums 17,9 Monate.)

Wir müssen also feststellen:
Die Verminderung der 3 und 5 Jahre Überlebenden durch die Nachbestrahlung ist beim jetzigen Material geschwunden, aber eine Verbesserung der Leistungsziffer durch sie gegenüber den lediglich Operierten ist in keinem der Steinthal-Stadien nachweisbar!

Fast an Bedeutung diesem Ergebnis gleichkommend ist die Tatsache, daß die Heilungsaussichten besonders der Patienten des II. Stadiums nach unserem heutigen Material größer geworden sind, und zwar in einem Maße, das über der zufallsbedingten Fehlerbreite liegt. Zum Beweis fasse ich die gesamten radikaloperierten Fälle dieses Stadiums aus beiden Berichtsperioden zusammen.

Tabelle XVI.

Gesamtergebnis des Stadiums II.

	Jetziges Material in Prozent	Himmelmann u. Lehmann in Prozent
3 Jahre	81 : 44 Fälle = 54,3	99 : 32 Fälle = 32,7
5 „	59 : 24 „ = 40,7	82 : 19 „ = 23,2

Differenz und deren mittlerer Fehler.

3 Jahre	$21{,}6 \pm 7{,}1$	3facher mittl. Fehler = 21,3
5 „	$17{,}5 \pm 7{,}7$	3 „ „ „ = 23,1

D. h.: durch die heutige Behandlung wird gegenüber dem früheren Material mit Sicherheit eine größere Zahl nach 3 Jahren überlebender Mammacarcinome erreicht, für die 5-Jahresgrenze ist dies als sehr wahrscheinlich anzunehmen!

Im Vergleich zu anderen Autoren sind unsere Ergebnisse der Radikaloperation ebenso wie die der Radikaloperation mit prophylaktischer Nachbestrahlung als gut zu bezeichnen. Unsere zweite Gruppe ist zwar klein, wird aber nur von zwei ausgesprochenen Befürwortern der Nachbestrahlung (Hintze, Holfelder) übertroffen. Sie beweisen, daß ein nicht so geringer Prozentsatz der Brustkrebskranken zu retten ist. Das gute Ergebnis des Stadiums I weist auch hier auf die Frühoperation als Ziel unserer Bemühungen hin. Ich glaube, daß eine Stellungnahme gegen den Pessimismus in der Krebsbehandlung, wie sie Hintze kürzlich einnahm, Beachtung verdient und nicht unberechtigt ist.

Der früheren Arbeit folgend bin ich auch der Prognose der medialen und lateralen Tumoren nachgegangen, aber diesmal nicht ganz zum gleichen Ergebnis gekommen. Wie in der früheren Zusammenstellung ist die 3-jährige Überlebensdauer gewählt.

Tabelle XVII.

Prognose der medialen und lateralen Tumoren.

Stad.	Außen	H. u. L in Prozent	Innen	H. u. L in Prozent
I	18 : 17 =	94,4 (70,8)	7 : 6 =	85,7 (50,0)
II	53 : 27 =	50,9 (40,4)	14 : 8 =	57,1 (42,8)
III	29 : 4 =	13,8 (11,7)	1 : 0 =	0 (0)
Gesamt	100 : 48 =	48,0 (43,2)	22 : 14 =	63,6 (33,3)

Man kann wohl die Werte für beide Lokalisationen als gleich ansehen, das bessere Abschneiden der medialen Tumoren im Gesamtergebnis beruht nämlich auf der geringeren Beteiligung des III. Stadiums.

Ähnlich wie über Sitz des Tumors und Prognose sind auch die Ansichten über Alter und Prognose. Ich habe deshalb unser heutiges Material auch nach dieser Richtung untersucht. Als Trennungslinie habe ich das 45. Lebensjahr gewählt, weil die Beteiligung unter 40 Jahre zu gering war, um irgendwelche Vergleiche zu ziehen.

Tabelle XVIII.

Alter und Prognose.

		Über 45 Jahren in Prozent	Unter 45 Jahren in Prozent
Stad. I			
	3 J.	20 : 18 = 90,0	7 : 6 = 85,7
	5 J.	15 : 12 = 80,0	4 : 3 = 75,0
Stad. II			
	3 J.	63 : 38 = 60,3	18 : 6 = 33,3
	5 J.	43 : 20 = 46,5	16 : 4 = 25,0
Stad. III			
	3 J.	11 : 3 = 27,3	15 : 0 = 0
	5 J.	11 : 1 = 9,1	11 : 0 = 0
Gesamt			
	3 J.	94 : 59 = 62,8	40 : 12 = 30,0
	5 J.	69 : 33 = 47,8	31 : 7 = 22,6

In der Tabelle fallen zwei Dinge auf, einmal das schlechtere Abschneiden der jüngeren Frauen im II. und III. Stadium, außerdem die überraschend hohe Beteiligung des III. Stadiums an ihrer Gesamtzahl, die über ein Drittel beträgt! Beides spricht für eine tatsächlich schlechtere Prognose der frühzeitig auftretenden Mammacarcinome.

Obwohl ich es möglichst vermieden habe, Einzelfälle zu bringen, möchte ich doch in diesem Zusammenhang den rapiden Verlauf der Erkrankung bei unserer jüngsten Patientin anfügen:

M. L., J. Nr. 8848 31. 25 jährige, unverheiratete Patientin wird nach auswärtiger Probeexcision zur Operation eingewiesen. Es findet sich ein etwa apfelgroßer gut abgegrenzter Tumor im oberen äußeren Quadranten der rechten Brust, gegen Haut und Unterlage gut verschieblich.

In der Axilla mehrere harte Drüsen (Steinthal II). Am 23. I. 31 wurde die Radikaloperation durchgeführt. Histologisch ergab sich ein teils medulläres, teils scirrhöses Carcinom mit auffallend zahlreichen Caryomitosen und ausgedehnten Drüsenmetastasen. Am 17. IV. 31, d. h. zweieinhalb Monate nach der Operation erfolgt erneute Aufnahme zur Entfernung zweier Drüsen der rechten Achselhöhle und Halsseite. Die mikroskopische Untersuchung zeigte „metastatische Carcinomlagerung". Außerdem klagte die Patientin über hartnäckige Rückenschmerzen; die Röntgenkontrolle der gesamten Wirbelsäule, des Schultergürtels und der Lunge wies aber keinen krankhaften Befund auf. Trotzdem starb die Patientin aber schon am 24. VI. des gleichen Jahres, genau 5 Monate nach der Mammaamputation.

Wie vorsichtig man überhaupt die Prognose des jugendlichen Carcinoms stellen muß, beweist ein Fall, dessen Krankengeschichte in der früheren Arbeit erwähnt und als Ausnahme des ungünstigen Verlaufes des Mammacarcinoms durch eine hinzutretende Gravidität angesehen wurde:

Die 29jährige G. M. machte im Jahre nach der Operation eine Schwangerschaft durch, stillte mit der gesunden Brust und bot knapp 3 Jahre später keinen Anhalt für Recidiv oder Metastase. Aber 6,5 Jahre nach der Operation starb sie doch an einem Carcinom der Gallenwege (Krkhs. Bethesda, Duisburg). Ich möchte hier eher an eine Spätmetastase denken, selbst wenn man ein zweites primäres Carcinom annimmt, spricht es für eine ausgesprochene Disposition zur malignen Zelldegeneration, die ebenfalls eine infauste Prognose verlangt.

Unsere Erfahrungen decken sich also mit den Angaben anderer Beobachter über die ungünstigen Heilungsbedingungen des früh auftretenden Brustkrebses.

10-Jahresresultat.

Über das 5-Jahreserlebnis hinaus gibt uns die Zahl der 10 Jahre Überlebenden noch besser Auskunft über die Leistungsfähigkeit der Therapie. Entsprechend der Ansicht, die Herr Prof. von Redwitz über die völlige Unzulänglichkeit des 3-Jahresergebnis hat, legt er gerade besonderen Wert auf die 10jährige Leistungsziffer, weil erst sie genauere Vergleiche mit der Lebenserwartung der gesunden Frau gestattet. Ich habe deshalb den größten Teil des Materials der früheren Arbeit durchgesehen. Anschütz und Siemens halten zwar die 10jährigen Ergebnisse für nur prinzipiell wertvoll, da allein die jüngeren Patienten die Aussicht hätten, solange am Leben zu bleiben. Dem kann ich nicht ganz zustimmen; denn mehrere über Sechzigjährige, darunter

eine 67 Jahre alte Frau haben länger als ein Jahrzent die Operation überlebt.

Es handelt sich um insgesamt 198 Fälle, davon lebten nach 10 Jahren noch 24 = 12,1 %. Im einzelnen ergeben sich folgende Gruppen:

		in Prozent
Nur radikaloperiert	127 : 19	= 15,0
Radikalop. u. prophyl. nachbestr.	37 : 4	= 10,8
Exstirpierte	3 : 1	= 33,3
Inoperable	4 : 0	= 0
Recidive	20 : 0	= 0
Metastasen	5 : 0	= 0
Sarkome	2 : 0	= 0
	198	

Verschollen sind 7 Frauen, das sind 3,5 %. Die Operationsmortalität beträgt 1,8 %, nämlich 3 von 167 Operierten.

Das Ergebnis der Nuroperierten hat sich dem der Nachbestrahlten genähert, wie es meist bei den 10 jährigen Ergebnissen ist. Im übrigen ist das Ergebnis der Radikaloperierten etwas ungünstiger als das der meisten anderen Autoren, wie Tabelle XIX zeigt.

Für die amerikanischen Statistiken ist zu berücksichtigen, daß durchschnittlich ein Drittel ihrer Fälle keine Drüsenmetastasen hatte, also unserem Stadium I entspricht.

Tabelle XIX.

10-Jahresergebnisse bei Radikaloperation.

		in Prozent
Chirurgische Klinik 1913 — 1928	164 Fälle	= 14,0
„ „ 1908 — 1920	103 „	= 17,5
Anschütz und Siemens (Nachbestrahlte)	215 „	= 28,8
Hintze	610 „	= 18,5
Billich	92 „	= 24,7
Ganz (Sammelstatistik)		ca. 22,0
Schinz und Zuppinger [1]	58 „	= 15,5
Harrington [2]	2879 „	= 21,7
Mathews	108 „	= 25,9

[1] Errechnet aus Operierten mit Vor- und Nachbestrahlung

[2] Nach dessen Zahlen als Gesamtergebnis ausgerechnet

Immerhin erhellt die Bedeutung des Mammacarcinoms daraus, daß die zu erwartende mittlere Lebensdauer für eine 51jährige Frau nach der Absterbequote der Jahre 1932—34 rund 23 Jahre beträgt. Wenn man für eine gleichaltrige Frau den Prozentsatz der Überlebenden nach 5 und 10 Jahren berechnet, ergeben sich 95,2 bezw. 87,5% d. h. es ist anzunehmen, daß von sämtlichen 51jährigen Frauen in den ersten 5 Jahren 4,8%, in den ersten 10 Jahren 12,5% sterben. Daraus ersieht man den Prozentsatz, der dem Mammacarcinom zur Last gelegt werden muß. Wenn ich die durchschnittliche Überlebensziffer der brustkrebskranken Frauen nach 10 Jahren mit rund 20% ansetze, dann ist die Differenz zwischen den 87,5% und den 20% ihrem Leiden erlegen. Man muß also sagen, daß etwa zwei Drittel der an Brustkrebs erkrankten Frauen innerhalb des ersten Jahrzehnts an den Folgen ihres Carcinoms sterben.

II.

Wegen Recidivs und Metastasen wurden 79 Fälle behandelt, davon waren 13 Fälle vor 1928 in unserer Klinik radikaloperiert, und zwar einmal 11 Jahre vor Auftreten des Recidivs. In nicht ganz 80% der Fälle zeigte es sich in den ersten drei Jahren. Bei einer auswärts operierten Patientin trat das Recidiv 14 Jahre post operationem auf. Das Durchschnittsalter betrug 53,9 Jahre.

Die Definition des Recidivs ist nicht ganz einheitlich, am häufigsten versteht man darunter ein Versagen der Methode im Behandlungsgebiet.

Lokalisation der Recidive:

33 mal bestand ein Recidiv der Narbe,
16 mal der Axilla,
11 mal in der Supraclaviculargrube.

Bei einer ganzen Reihe von Frauen waren außerdem noch Erscheinungen in anderen Gebieten vorhanden, teilweise sogar Fernmetastasen. Als Metastasen werden Fernherde außerhalb des bei der Operation zugänglichen Bereichs bei Fehlen lokaler Erscheinungen aufgefaßt.

Die 3- bezw. 5jährige Beobachtung rechnet bei den Operierten vom Operationstag, bei den Nurbestrahlten vom Tag der ersten Bestrahlung ab. Mit einer Ausnahme, die mit

Radium bestrahlt wurde, wurden nur Röntgenstrahlen angewandt.

Lokalisation der Metastasen: 8 mal Skelettsystem,
7 mal Lunge und Mediastinum,
1 mal Leber,
1 mal Cervicaldrüse
2 mal ohne Angabe.

Recht häufig war das spätere Aufreten eines Carcinoms in der andern Brust. Von den 308 beobachteten Carcinomen trat es 14 mal = 4,5% nach früherer Radikaloperation auf. Sie sind wohl sämtlich als metastatisch aufzufassen, da der Zeitraum nie über 5 Jahre betrug.

Tabelle XX gibt einen Überblick über die Behandlungsergebnisse beider Gruppen.

Tabelle XX.

			in Prozent
1. Recidive			
Inoperabel und nur bestrahlt:			
	3 Jahre	43 : 5	= 11,6 (3,6)
	5 Jahre	27 : 1	= 3,7 (0)
Nur operiert:			
	3 Jahre	7 : 2	= 28,6 (28,6)
	5 Jahre	5 : 2	= 40,0 (5,3)
Operiert und nachbestrahlt:			
	3 Jahre	10 : 3	= 30,0 (15,4)
	5 Jahre	9 : 2	= 22,2 (20,0)
Gesamt:			
	3 Jahre	60 : 10	= 16,7 (./.)
	5 Jahre	41 : 5	= 12,2 (./.)
2. Metastasen			
Bestrahlt:			
	3 Jahre	14 : 0	= 0 (./.)
	5 Jahre	14 : 0	= 0 (0)
Incurabel:			
	3 Jahre	5 : 0	= 0 (0)
	5 Jahre	5 : 0	= 0 (0)
Gesamt:			
(Recidive und Metastasen)			
	3 Jahre	79 : 10	= 12,7 (13,4)
	5 Jahre	52 : 5	= 9,6 (5,4)

Die „Dauerergebnisse“ sind schlecht, wie stets bei dieser Patientengruppe, von der nur die wenigsten operabel sind. Hier bewährt sich die Röntgentherapie am meisten; weniger durch Erreichung einer Symptomfreiheit, als durch palliative Effekte. Veranschlagen doch Schinz und Zuppinger die Palliativwirkung der Röntgenstrahlen in vielen Fällen höher als die therapeutische! Die Erfolge, die vorübergehend erzielt werden, sind oft erstaunlich; so kam zu uns eine Frau eineinhalb Jahre nach auswärts durchgeführter Radikaloperation mit vollständiger Parese beider Beine infolge Metastasen des 12. Brust- und 2. Lendenwirbels. Durch die Bestrahlung gelang es innerhalb eines halben Jahres, eine für die Hausfrauentätigkeit ausreichende Gehfähigkeit mit Stock zu erreichen. Sie starb etwa 3 Jahre später, nachdem kurz vorher ein Lokalrecidiv aufgetreten war. Weil das postoperative Recidiv jetzt fast nur strahlentherapeutisch behandelt wird, stammen auch die letzten größeren Veröffentlichungen fast nur aus Strahleninstituten. Ich führe die wichtigsten an:

Tabelle XXI.

			in Prozent			
Eigenes Material	60	Fälle	16,7	(3 J.)	12,2	(5 J.)
Wintz	288	„	30,9	„	19,3	„
Schinz und Zuppinger	78	„	17,0	„	2,0	„
Hintze	289	„	./.	„	25,9	„
Weißwange (Holfelder) [1]	—	„	31,0	„	./.	„

1) Nach dessen Angaben für diese Zusammenstellung berechnet.

III.

Nach auswärtiger Operation wurden uns zur prophylaktischen Nachbestrahlung 49 Frauen eingewiesen. Ihr Durchschnittsalter betrug 48,5 Jahre, liegt also 3,3 Jahre unter dem unserer Radikaloperierten. Mit wenigen Ausnahmen war zwischen 2—8 Wochen vorher radikaloperiert worden, in 6 Fällen hat es sich um eine Exstirpation oder wenig darüber hinausgehende Maßnahme gehandelt. In einem Falle war die Patientin nach Exstirpation zur Bestrahlung geschickt und erst dann radikaloperiert worden. Als Behandlungsbeginn

kam für unsere Beurteilung die erste Bestrahlung in Betracht; wenn ich den Termin der Operation genommen hätte, der aber nicht für jeden Fall genau bekannt ist, wäre das Ergebnis nur unwesentlich verändert worden. Das Stadium vor der Operation war uns in den wenigsten Fällen bekannt, dagegen waren sie alle histologisch untersucht, wenn uns der behandelnde Arzt auch nicht immer den Carcinomtyp mitgeteilt hat. Unter diesen 49 Fällen findet sich auch die einzige Verschollene des Gesamtmaterials, die als an Carcinom verstorben gerechnet wird.

Tabelle XXII

Prophylaktisch Bestrahlte nach auswärtiger Operation in Prozent		Ergebnis unserer Radikaloperierten u. Nachbestrahlg. in Prozent
3 Jahre	49 : 26 = 53,1	45 : 24 = 53,3
5 Jahre	25 : 9 = 36,0	32 : 14 = 43,8

Aber auch hier sind nicht alle Patienten vollständig bestrahlt, sondern nur 34 = (69,4 %) von den 3 Jahre und 16 = (64,0 %) von den 5 Jahre Beobachteten. Wie bei unseren Radikaloperierten habe ich versucht, durch eine Differenzierung nach Bestrahlungstechnik und -dosis einen Einblick in die Wirksamkeit oder Unwirksamkeit der Nachbestrahlung zu erhalten. Leider sind infolge des kleinen Materials die Fehlerprozente zu groß, um bindende Schlüsse daraus zu ziehen.

Tabelle XXIII.

	Vollständig bestrahlt		Unvollständig bestrahlt
	Alte Technik in Prozent	Holfelder in Prozent	in Prozent
3 Jahre	6 : 4 = 66,6	28 : 13 = 46,4	15 : 9 = 60,0
5 Jahre	6 : 3 = 50,0	10 : 3 = 30,0	9 : 3 = 33,3

Wahrscheinlich würde sich bei größerem Material kein besseres Ergebnis der alten Bestrahlungstechnik zeigen. Deshalb glaube ich im Verein mit den Zahlen der bei uns Radikaloperierten und prophylaktisch Nachbestrahlten be-

haupten zu können, daß eine wesentliche Überlegenheit der tangentialen Technik gegenüber der anderen nicht besteht. Das würde auch zu dem früher Gesagten passen, daß kein klarer Unterschied zwischen Nuroperierten und Operierten mit Nachbestrahlung besteht; auch das Ergebnis dieser Behandlungsgruppe bestärkt darin, daß die Bestrahlung ohne Wirkung ist. Dafür spricht auch, daß sich vollständig und unvollständig operierte Frauen kaum in der postoperativen Lebensdauer unterscheiden, wenigstens läßt sich bei unserem Material kein Anzeichen dafür finden, daß bei den Bestrahlten das Recidiv oder die tödliche Metastase später aufgetreten ist und damit das Leben verlängert wurde.

Sarkome

Die 5 Sarkome stellen 1,6% sämtlicher maligner Tumoren dar. Das Durchschnittsalter liegt mit 52,8 Jahren nicht unter dem der Carcinome, obwohl das Sarkom früher auftreten soll (Dietrich und Frangenheim).

Histologisch war es: ein Spindelzellsarkom,
ein Myxosarkom,
ein sarkomatös entartetes Fibroadenom mit Plattenepithelinseln
ein Sarkom ohne nähere Typenbezeichnung
ein Spindelzellsarkomrecidiv nach auswärtiger Operation.

Ob es sich bei dem 3. Fall um ein Carcinomsarkom gehandelt hat, läßt sich nicht sicher ersehen, ich möchte es aber annehmen. Der Tumor war schon vor 4—5 Jahren bemerkt worden und hatte bei der Operation ein Gewicht von über 5 kg. Von den 5 Frauen erlagen 2 dem Eingriff, davon die Patientin mit früher ausgeführter, nicht radikaler Operation, die in schlechtem Allgemeinzustand kam. Beide starben 3 und 4 Wochen p. op. an einer Bronchopneumonie.

Anamnestisch bietet das Myxosarkom 2 Besonderheiten. Eine Schwester der Patientin ist an Mammacarcinom gestorben, dann wurde der Tumor zuerst kurz nach einem, mit einem Haematom einhergehenden Trauma bemerkt.

Sämtliche 3 Frauen, die den Eingriff überstanden, leben jetzt noch 7—9 Jahre nach der Operation.

Gesamtübersicht

Es wurden insgesamt 313 bösartige Erkrankungen der Brustdrüse beobachtet. Ihre 3 und 5 jährigen Überlebensziffern zeigt Tabelle XXIV.

Tabelle XXIV.

	3 Jahre in Prozent	5 Jahre in Prozent
180 Erstbehandelte	180 : 80 = 44,4	132 : 44 = 33,3
79 Recidive und Metastasen	79 : 10 = 12,7	52 : 5 = 9,6
49 auswärts Operierte und zur Nachbestrahl. Eingewiesene	49 : 26 = 53,1	25 : 9 = 36,0
5 Sarkome	5 : 3 = 60,0	5 : 3 = 60,0
Gesamt	313 : 119 = 38,0	214 : 61 = 28,5

Der Forderung nach einheitlichem Vorgehen in der Behandlung, die Himmelmann und Lehmann erhoben hatten, wurde nach Möglichkeit entsprochen. Die Gruppen der palliativ Operierten, der Inoperablen oder Incurablen sind nicht zu vermeiden, solange nicht alle Fälle im Frühstadium erfaßt werden. Die übrigen Behandlungsmethoden, — Vorbestrahlung und Exstirpation — sind nur durch wenige, mehrere Jahre zurückliegende Fälle vertreten und in letzter Zeit nicht mehr ausgeübt worden. Im wesentlichen werden für die operablen Fälle die beiden Methoden der Radikaloperation allein und der Radikaloperation mit Nachbestrahlung angewandt. Ihr Behandlungsergebnis ist aber so wenig verschieden, daß die Radikaloperation als Grundlage jeder Therapie des Mammacarcinoms betrachtet werden muß. Es erscheint allerdings angebracht, die Indikation nicht zu sehr auszudehnen. Wenn eine Metastasierung des Tumors in für den Operateur nicht mehr zugängliche Gebiete anzunehmen ist, sollte man sie zu Gunsten eines kleineren Eingriffes oder der Bestrahlung als Palliativmaßnahmen zurücktreten lassen. Bei den übrigen Fällen darf der Gedanke an die folgende Bestrahlung nach unseren Erfahrungen keinesfalls zu weniger gründlichem Vorgehen verleiten.

Anscheinend liegt das Problem auch nicht so sehr in der Frage: nachbestrahlen oder nicht, sondern in der früh-

zeitigeren Erfassung des Einzelfalles zur Behandlung, damit man sich nicht auf die unsichere Wirkung der Röntgenstrahlen zu verlassen braucht. Denn nur die Frühoperation gibt gute Resultate und der Fortschritt der Krebsbekämpfung hängt weniger von der Einführung neuer Methoden ab, sondern von der Früherkennung, Früherfassung und Frühbehandlung (Schinz und Zuppinger).

Unser Material zeigt, daß ein guter Ansatz dazu gemacht ist. Nachdem eine Zeit lang besonders von Seiten der Radiologen das Hauptgewicht auf die Strahlenwirkung gelegt wurde, scheint wieder in letzter Zeit mehr und mehr der Wert einer gründlichen Operation erkannt zu werden. Jedenfalls läßt sich daran nichts deuteln, daß die Aussicht auf eine wirkliche „Heilung" durch eine Radikaloperation im Frühstadium am ehesten gegeben und darum auch heute noch an ihr festzuhalten ist (von Redwitz). Nach den Erfahrungen anderer Kliniken ist in manchen Fällen vielleicht eine Heranziehung der Nachbestrahlung zur Unterstützung angezeigt, sie kann aber nicht als der wesentlichste Faktor für die Heilung betrachtet werden. Ob es der Vorbestrahlung gelingt, in Verbindung mit der Radikaloperation und evt. Nachbestrahlung bessere Ergebnisse, besonders bei fortgeschrittenen Fällen, zu erreichen, muß abgewartet werden.

Für die Beurteilung der therapeutischen Leistung ist nachteilig, daß jeder auf seiner Behandlungsmethode, Technik oder Dosierung beharrt und es dadurch unmöglich macht ein einheitliches Material zum Vergleich zu erhalten. In dieser Beziehung sind wir auch jetzt noch nicht viel weiter gekommen als vor 8 Jahren. Jeder versucht einen neuen Weg mit theoretisch besseren Heilungsaussichten, statt einmal konsequent eine Methode solange auszuüben, bis sich wirklich ein Urteil darüber abgeben läßt. Von diesem Gedanken ausgehend, läßt Herr Prof. von Redwitz in der Klinik jetzt wieder systematisch nachbestrahlen, um an größerem, gleichwertigem und vergleichbarem Material die bessere Therapieform zu finden. Dann erst dürfte der Zeitpunkt gekommen sein, eine neue zu versuchen.

Die Betrachtung der Ergebnisse anderer Kliniken läßt unsere Ergebnisse als recht gut erscheinen, besonders wenn

man das schlechte Material berücksichtigt. Rund 20% unserer Erstbehandelten waren nicht mehr radikal operabel und mancher Fall des III. Stadiums stand hart an der Grenze der Operabilität. Über ein Viertel der noch nicht Anoperierten erreichte eine 5jährige postoperative Lebensdauer; bei den vorher Gestorbenen betrug sie im Durchschnitt 17,7 Monate. Gegenüber der früheren Berichtsperiode läßt sich eine deutliche Verbesserung der therapeutischen Leistung erkennen, die ihren Grund einmal in dem früheren Aufsuchen der Klinik, zum andern in einem Fortschritt der Behandlung zu haben scheint. Daraus dürfen wir schließen, daß die Behandlungsmethode der letzen Jahre unseren Patienten bessere Heilungsaussichten als früher gegeben hat und der beschrittene Weg der richtige ist.

Zusammenfassung

Im ersten Teil werden Aetiologie, Prognose und Histologie des Mammacarcinoms besprochen und ein Überblick über die Probleme seiner Behandlung und den Stand der neueren Literatur gegeben. Außerdem wird darauf hingewiesen, daß bei der Aufstellung von Erfolgstatistiken unbedingt die Einhaltung gewisser formaler und inhaltlicher Richtlinien notwendig ist, wenn sie ihren Zweck erfüllen sollen.

Im zweiten Teil folgt die Übersicht der 313 Fälle maligner Brusterkrankungen der Chirurgischen Klinik und des Johannes-Hospitals aus den Jahren 1928—1935.

Die Zusammensetzung des Materials hat sich gegenüber der früheren Berichtsperiode nicht wesentlich geändert.

Im allgemeinen sind die Frauen jetzt eher zur Operation gekommen; das zeigt sich besonders deutlich für das erste halbe Jahr nach Bemerken des Tumors.

Die Prognose des vor der Menopause auftretenden Carcinoms ist schlechter; zwischen medial und lateral gelegenen Tumoren ließ sich kein Unterschied in der Überlebensziffer nachweisen. Von den histologischen Formen schneiden Gallert- und Adenocarcinom am besten, der Scirrhus und seine Mischformen am schlechtesten ab.

Die Behandlungsresultate für die einzelnen Gruppen des Materials sind als gut zu bezeichnen:

	3 Jahre in Prozent	5 Jahre in Prozent
Lediglich Radikaloperierte	89 : 47 = 52,8	68 : 26 = 38,2
Radikaloperierte m. Nachbestr.	45 : 24 = 53,3	32 : 14 = 43,8
Inoperable, Palliativoperierte, Praeop.-Bestr., Exstirpierte	46 : 9 = 19,6	32 : 4 = 12,5
180 Erstbehandelte	180 : 80 = 44,4	132 : 44 = 33,3
Recidive und Metastasen	79 : 10 = 12,7	52 : 5 = 9,6
Auswärts Operierte und prophylakt. Nachbestrahlte	49 : 26 = 53,1	25 : 9 = 36,0
Sarkome	5 : 3 = 60,0	5 : 3 = 60,0
Gesamtmaterial	313 : 119 = 38,0	214 : 61 = 28,5

Das 10-Jahresergebnis 1913—1928

164 Radikaloperierte	164 : 23 = 14,0
198 Fälle insgesamt	198 : 24 = 12,1

Die Ergebnisse der beiden Serien mit und ohne Nachbestrahlung nach Radikaloperation sind gleich, es läßt sich in keinem Steinthal-Stadium eine Verbesserung durch die Hinzufügung der Röntgentherapie nachweisen.

Daraus ergibt sich:
Die Grundlage der Brustkrebsbehandlung ist die exakt durchgeführte Radikaloperation.

Es kommt nicht darauf an, neue Kombinationen und Behandlungsverfahren zu versuchen, sondern die bewährten Methoden gewissenhaft anzuwenden, bis ein einheitliches und genügend großes Material endgültige Schlußfolgerungen erlaubt.

Die besten Ergebnisse zeitigt die Frühoperation; die im Stadium I Radikaloperierten haben kaum eine geringere Lebenserwartung als die gesunden Frauen gleichen Alters.

Zum Schluß ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. Freiherr von Redwitz für die freundliche Überlassung des Themas und die Anregungen bei der Anfertigung der Arbeit meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Literatur.

1. **Altschul, W.** Kritische Bemerkungen zur prophylaktischen Nachbestrahlung. Strahlenther. 59, 305
2. **Anschütz, W. und Siemens, W.** Über die Erfolge radikal operierter Mammacarcinome. Zbl. Chir. 1933, 923
3. **Askanazy, M.** Die gutartigen Erkrankungen der Brustdrüse in ihren Beziehungen zum Mammacarcinom. Zbl. Chir. 1930, 3050
4. **Baatz, H.** Beitrag zur operativen Dauerheilung des Mammacarcinoms. Zbl. Chir. 1935, 2060
5. **de Backer, P.** Klinische Daten betreffend die präoperative und die postoperative Bestrahlung des Brustkrebses. Strahlenther. 42, 744
6. **Béclère, M.** Die postoperative Präventivröntgentherapie des Brustkrebses. Strahlenther. 19, 62
7. — Ergänzende Bemerkungen zur postoperativen Präventiv-Röntgentherapie des Brustkrebses. Strahlenther. 21, 567
8. **Berger, K.** Dauererfolge der Strahlentherapie des Krebses an der Freiburger Universitätsklinik von 1913—1916. Strahlenther. 14, 446
9. **Billich, H. U.** Zur Nachbestrahlung des radikal operierten Mammacarcinoms. Bruns Beitr. 152, 390
10. **Blech.** Die Elemente der Wahrscheinlichkeitsrechnung. Küstrin 1854
11. **Borak, J.** Röntgenbestrahlung des Brustkrebses. Fortschr. Röntgenstr. 53, 192
12. — Die Behandlung des Brustkrebses mit Tumorexstirpation und Röntgenbestrahlung. Vorläufige Ergebnisse. Strahlenther. 56, 200
13. — Zur Röntgentherapie der Mammacarcinome. Fortschr. Röntgenstr. 50, 194
14. **Ceelen, W.** Zur Pathologie des Brustkrebses. Chirurg 1, 1001
15. **Chénu, J. et Bocquentin, G.** Le pronostic du cancer du sein opéré. La Gynécologie 1934, 347
16. **Christie, A. C.** Über die Diagnose und Behandlung des Mammacarcinoms. Strahlenther. 57, 3
17. **Cohen, S.** Eine Übersicht der Technik und Ergebnisse der Radikaloperation und der postoperativen Bestrahlung von Mammacarcinomen. Diss. Bonn. (1938)
18. **Czuber-Burckhardt, F.** Die statistischen Forschungsmethoden. 3. Aufl. Wien 1938
19. **Dietrich und Frangenheim.** Die Erkrankungen der Brustdrüse. Neue deutsche Chirurgie Bd. 35
20. **Donner, O.** Statistik. Hamburg 1937
21. **Engendahl, J.** Blutende Mamma. Diss. Bonn (1934)
22. **Elvermann, F.** Die Mammacarcinome der chirurgischen Klinik Münster von 1924—1932 einschließlich. Diss. Münster (1936)

23. **Fehr und Ganz, E.** Zur Behandlung des Brustdrüsenkrebses unter besonderer Berücksichtigung der Vorbestrahlung. Dsch. Z. Chir. 249, 37

24. **Feist und Bauer, A. W.** Zur Statistik des Brustkrebses. Bruns Beitr. 125, 636

25. **Frangenheim.** Die gutartigen Erkrankungen der Brustdrüse in ihren Beziehungen zum Mammacarcinom. Zbl. Chir. 1930, 3052

26. **Freudenberg, K.** Häufige Fehler in der medizinischen Statistik. Chirurg 4, 553

27. **Friedrich und Krönig, B.** Die Strahlenbehandlung des Brustkrebses in einer einmaligen Sitzung. Festlegung der Carcinomdosis. Münch. M. Wschr. 1916, 1445

28. **Ganz. E.** Das Schicksal der im Röntgeninstitut behandelten Mammacarcinompatienten der Jahre 1920—1932. Zürcher Erfahrungen. Strahlenther. 57, 413

29. **Glauner, R.** Bestrahlungsresultate beim inoperablen Mammacarcinom. Strahlenther. 54, 420

30. **Gunsett, A.** Le traitement du cancer du sein. Etat actuel de la question. La Gynécologie 1934, 347

31. **Haagensen, C. D.** The bases for the Histologic Grading of carcinoma of the breast. Amer. J. Cancer 19, 285

32. **Haas.** Bestrahlungsergebnisse bei den Carcinompatienten der Chirurg. Univ.-Klinik Breslau. Zbl. Chir. 1931, 2276

33. **Haenisch und Holthusen, H.** Einführung in die Röntgenologie. 1933

34. **Harrington, St. W.** Diagnosis and treatment of lesions of the breast. Amer. J. Cancer 19, 56

35. — Unilateral Carcinoma of the breast Treated by Surgical Operation and Radiation. Amer. J. Cancer 25, 193

36. **Haubold, H.** Statistik und volksbiologische Bedeutung des Krebses. Neuere Erg. a. d. Geb. Krebskrankh. Leipzig 1937

37. **Heidenhain, L.** Grundsätzliches zur klinischen Statistik. Dsch. Z. Chir. 232, 92

38. — Klinische Erfahrung, Wahrscheinlichkeit und Fehlerrechnung. Dsch. Z. Chir. 239, 649

39. **Hintze, A.** Unsere Fortschritte bei der Behandlung des Brustkrebses durch Nachbestrahlung. Strahlenther. 41, 601

40. — Die Erfolge der operativen und der Bestrahlungsbehandlung beim Carcinom der Haut und der Brustdrüse. Arch. klin. Chir. 173, 429

41. — Erfolge der Bestrahlung und der kombinierten Behandlung beim primär inoperablen Mammacarcinom und beim inoperablen Recidiv. Arch. klin. Chir. 180, 43

42. — Die Prognose des Carcinoms nach den Erfahrungen der Bierschen Klinik. Münch. M. Wochenschr. 82, 163

43. — Wider den Pessimismus in der Krebsbehandlung. Münch. M. Wochenschr. 82, 210

44. — Beweiskräftige Erfolgsstatistik bei Behandlung bösartiger Geschwülste aus 22jähriger Tätigkeit. Zbl. Chir. 1937, 968

45. **Hoffmann, I.** Eine Statistik der in den Jahren 1917—1932 an der Chirurgischen Universitätsklinik Hamburg behandelten Mammacarcinomfälle unter Berücksichtigung der Röntgenbestrahlung. Diss. Hamburg (1930)

46. **Holfelder, H.** Die Röntgentherapie bei chirurgischen Erkrankungen. Leipzig 1928

47. — Ist die postoperative Bestrahlung beim Mammacarcinom berechtigt? Strahlenther. 22, 667

48. — Die Strahlenbehandlung von fortgeschrittenem Brustkrebs. Strahlenther. 56, 97

49. **Himmelmann, W. und Lehmann, W.** Zur Klinik und Behandlung des Brustkrebses. Bruns Beitr. 150, 31

50. **Jessop, W. H. G.** Results of operative treatment in Carcinoma of the breast. Lancet 1936 II, 424

51. **Jüngling, O.** Zur Frage der Statistik des Mammacarcinoms. Zbl. Chir. 1926, 1490

52. — Ist die prophylaktische Nachbestrahlung beim Mammacarcinom berechtigt? Strahlenther. 22, 653

53. — Fortschritte der Behandlung des Mammacarcinoms. Fortschr. Ther. 9, 136

54. — Grundsätzliches zur Frage der präoperativen Bestrahlung. Strahlenther. 51, 393

55. **Kretz, J.** Die Bekämpfung der Krebsbereitschaft durch krebsfeindliche Diät. Münch. M. Wschr. 85, 1739

56. **Läwen, A.** Über die Bedeutung der Reihenuntersuchungen im Kampfe gegen den Krebs, insbesondere den Brustkrebs der Frau. Münch. M. Wschr. 1936, 1703

57. **Lynham, J. E. A.** Die präoperative und die postoperative Bestrahlungsbehandlung des Brustkrebses, mit Ausschluß der Metastasen. Strahlenther. 41, 710

58. **Mathews, F. S.** Resultate der operativen Behandlung des Mammacarcinoms. Mschr. Krebsbekpfg. 1934, 48

59. — Heilungen von mehr als 10jähriger Dauer nach radikaler Mammaexstirpation. Mschr. Krebsbekpfg. 1934, 247

60. **Meier, U. M.** Die in den Jahren 1898—1920 an der Kantonalen Krankenanstalt in Aarau beobachteten Fälle von Brustkrebs. Bruns. Beitr. 140, 632

61. **Melchart und Schloß.** Über die kombinierte Radium-Röntgentherapie des Mammacarcinoms. Fortsch. Röntgenstr. 47, 729

62. **Melchart, F.** Zur Nachbestrahlung des Mammacarcinoms. Fortschr. Röntgenstr. 50, 188

63. — Röntgentherapeutische Demonstrationen. Fortschr. Röntgenstr. 53, 98

64. — Die einmalige Nachbestrahlung des Mammacarcinoms mit einer hohen, fraktioniert verabreichten Gesamtdosis. Fortschr. Röntgenstr. 59, 312

65. **von Mises, R.** Wahrscheinlichkeit, Statistik und Wahrheit. Wien 1928

66. **Müller, E.** Mortalität des Magencarcinoms. Diss. Bonn (1937)

67. **Nahmacher, F.** Die erweiterte Behandlung des Mammacarcinoms. Strahlenther. 30, 490

68. **Neuman et Coryn.** Traitement des cancers du seins opérés avec et sans irradiation, suivis pendant dix ans. Journ. Chir. et Ann. Soc. belge 6, 276

69. **Oettinger, L.** Die Wahrscheinlichkeitsrechnung. Berlin 1852

70. **Opitz.** Über die Biologie der Strahlenbehandlung des Krebses.

71. **Palmieri, G. G.** Meine Methode zur sog. prophylaktischen bezw. kurativen Nachbestrahlung des Mammacarcinoms. Strahlenther. 59, 298

72. **Peller, S.** Die Krebssterblichkeit der Ledigen. Zschr. Krebsforschg. 38, 681

73. **Perthes, J.** Zur Klinik und Biologie der Röntgentherapie der chirurgischen Krebse. Strahlenther. 15, 695

74. **Pikkarainen, O.** Die relative Frequenz des Brustkrebses bei ledigen und verheirateten Frauen. Zbl. Chir. 1930, 3099

75. **Portmann, U. V.** A comparaison of the results in a series of cases of carcinoma of the breast treated by postoperative Roentgentherapy for prophylaxis with a similar series in which operation was the only treatment. Amer. J. Cancer 27, 1

76. **Praß, E.** Statistisches zur Ätiologie des Mammacarcinoms. Bruns Beitr. 152, 210

77. **von Redwitz, E.** Über den heutigen Stand der Behandlung des Brustkrebses. Chirurg 1, 993

78. **Regaud, Cl.** Vergleichende Betrachtung der Collumcarcinome, der Krebse der Mundhöhle, der Mamma und des Rectum vom Standpunkt der radiotherapeutischen Behandlungsmethoden. Strahlenther. 31, 671

79. **Rosenberger, H.** Untersuchungen des Krankenmaterials des Institutes für Krebsforschung an der Charité über Alter, Trauma und Heredität beim Mamma- und Magen-Carcinom. Diss. Berlin (1932)

80. **Semb, C.** Ätiologie des Brustkrebses. Zur Arbeit von Dr. O. Pikkarainen. Zbl. Chir. 1931, 1187

81. **Sitsen, A. E.** Über die Zuverlässigkeit der Krebsstatistiken. Zschr. Krebsforschg. 38, 639

82. **Schinz, H. R.** Werden die operativen Resultate durch Nachbestrahlung beim Carcinoma colli uteri verbessert? Strahlenther. 57, 393

83. — **und Zuppinger, A.** 17 Jahre Strahlentherapie der Krebse. Zürich 1937

84. **Schmidt, W.** Die Ergebnisse der Röntgentherapie bösartiger Geschwülste an der Chirurgischen Universitätsklinik zu Göttingen in den Jahren 1919—1927. Strahlenther. 30, 197

85. **Schmidt-Weyland, R.** Über den Altersaufbau der in den letzen 40 Jahren in der Königsberger Chirurgischen Universitätsklinik behandelten Krebsfälle. Mschr. Krebsbekpfg. 1934, 321

86. **Schwarz, G.** Über die Nachbestrahlung bei operiertem Mammacarcinom. Strahlenther. 53, 674

87. **Statistik des Deutschen Reiches.** Band 495, Heft 2

88. **Statistisches Jahrbuch** f. d. Deutsche Reich. 55. Jahrgang, 1936, Berlin

89. **Steinthal, C.** Zur Dauerheilung des Brustkrebses. Bruns Beitr. 47, 226

90. — Weitere Mitteilungen über operative Dauerheilungen beim Mammacarcinom. Bruns Beitr. 78, 669

91. **Stoeckel.** Handbuch der Gynäkologie, IV. Band. Wintz und Wittenbeck: Die Behandlung der bösartigen Geschwülste.

92. **Teschendorf.** Über die Nachbestrahlung operierter Carcinome. Zbl. Chir. 1931, 1087

93. **Thiemann, H.** Resultate der Röntgentherapie chirurgischer Erkrankungen. Strahlenther. 30, 759

94. **Wachsmuth, W.** Mammacarcinom und Schwangerschaft. Chirurg 5, 585

95. **van der Waerden, B. L.** Über die richtige Auswertung von Erfolgsstatistiken. Klin. Wschr. 1936, 1718

96. **Wassink, W. F.** Die postoperative Röntgenbestrahlung des Brustkrebses in der Klinik des Niederländischen Krebsforschunginstitutes. Strahlenther 42, 753

97. **Weißwange, W. M. H.** Die Aufgaben der Strahlentherapie in der Behandlung des Mammacarcinoms. Ergebn. med. Strahlenforsch. VII, 513

98. **Winter, G.** Über die Prinzipien der Carcinomstatistik. Zbl. Gynäkolog. 1902, 81

99. — Die neue Carcinomstatistik. Zbl. Gynäkol. 1922, 529

100. — Noch einmal die Carcinomstatistik. Zbl.Gynäkol. 1923, 1084

101. — Die in Heidelberg angenommene neue Carcinomstatistik. Zbl. Gynäkol. 1923, 1233

102. **Wintz, H.** Zur Strahlenbehandlung des Carcinoms nach der Operation. Strahlenther. 59, 305

Von den folgenden Arbeiten wurden lediglich Referate gelesen:

Ahumada und Caviglia: Heutiger Stand der Behandlung des Brustkrebses. Z'org. Chir. 56, 27

Bloodgood: Wann soll Bestrahlung mit Radium oder Röntgenstrahlen einer Operation vorangehen oder ohne Operation zur Anwendung kommen? Mschr. Krebsbkpfg. 1934, 48

Bruttin: Operation und Röntgenbestrahlung der Brustdrüsenkrebse. Zbl. Chir. 1930, 2578

Cheatle und Cutler: Der Kolloidkrebs der Brust. Z'org. Chir. 50, 448

Crile: End-results of the Treatment of Malignant Diseases at the Cleveland Clinic. Amer. J. Cancer 19, 684

Klages: Die „blutende Mamma" in ihrer Beziehung zum Brustdrüsenkrebs. Zbl. Chir. 1933, 49

Lee: Der Brustkrebs bei Jugendlichen. Z'org. Chir. 55, 841

Perry: Welches ist der beste Weg für die Behandlung des Brustkrebses? Z. org. Chir. 82, 522

Pfahler and Vastine: Technique and results of Irriadation in carcinoma of the Breast; a Review of 1129 Private Cases. Amer. J. Cancer. 25, 194

Diskussionbemerkungen wurden verwertet von:
Borchard, König, Küttner, Schmieden, Schönbauer.

Der Freundlichkeit der Statistischen Ämter der Stadt Bonn und Stadt Köln sowie des Statistischen Reichsamtes, Abt. IV, verdanke ich die verwendeten Carcinomzahlen der hiesigen Gegend.

Lebenslauf.

Am 6. November 1912 wurde ich in Bonn a. Rh. als Sohn der Eheleute Rudolf Blittersdorf und Lydia, geb. Lülf, geboren. Nach Besuch der Karlschule und des Staatlichen Beethovengymnasiums bestand ich am 2. März 1932 die Reifeprüfung. Die vorklinischen Semester studierte ich in Bonn und Berlin, die klinischen nach abgelegter Vorprüfung im Juli 1934 in Köln und Bonn. Hier beendete ich das Staatsexamen am 26. November 1937. Während des Praktischen Jahres war ich in der Chirurgischen Universitätsklinik Bonn und an der Medizinischen Klinik Wiesbaden. Am 29. November 1938 erhielt ich meine Bestallung als Arzt.